

**Títol del treball:** Exposició a la contaminació per compostos orgànics volàtils en laboratoris de Química: Avaluació de l'anàlisi d'alè (volatoma) com a biomarcador d'exposició

---

Estudiant: Gerard Romero Roda

Grau en Biotecnologia

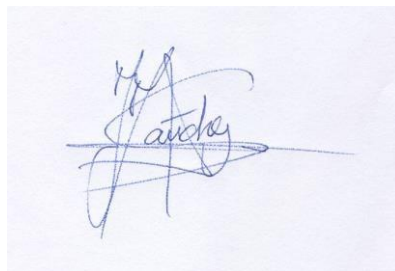
Correu electrònic: gerardromeroroda@gmail.com

Tutor: Dr. Juan Manuel Sánchez Navarro

Cotutor\*:

Empresa / institució: Universitat de Girona

Vistiplau tutor (i cotutor\*):



Nom del tutor: Dr. Juan Manuel Sanchez Navarro

Nom del cotutor\*:

Empresa / institució: Universitat de Girona

Correu(s) electrònic(s): juanma.sanchez@udg.edu

\*si hi ha un cotutor assignat

Data de dipòsit de la memòria a secretaria de coordinació:

## Índex

Resum.....	1
Introducció .....	3
Contaminació de l'aire .....	3
Anàlisi de l'aire i de l'alè humà (volatoma) .....	4
Goals.....	5
Materials i mètodes .....	6
Mostres .....	6
Obtenció de les mostres d'alè.....	7
Obtenció de les mostres d'aire .....	7
Microtrampa d'adsorció/preconcentració.....	8
Anàlisi dels VOCs.....	9
Tractament de les dades .....	10
Resultats.....	11
Estudi qualitatiu de la contaminació de l'aire dels laboratoris.....	11
Comparació estadística dels nivells de contaminació a l'aire dels laboratoris .....	14
Estudi del volatoma humà com a biomarcador de l'exposició a contaminants volàtils .....	20
Comparació estadística dels nivells de contaminació a l'alè .....	21
Discussió dels resultats .....	25
Comportament i distribució dels contaminants presents a l'aire dels laboratoris.....	25
Estudi del volatoma humà com a biomarcador de l'exposició a contaminants volàtils .....	26
Conclusions .....	26
Referències.....	27

## Resum

En aquest estudi s'ha avaluat el comportament i la distribució dels contaminants orgànics volàtils presents a l'aire dels laboratoris del Departament de Química de la UdG i la capacitat per a la monitorització de l'exposició a aquests contaminants de l'anàlisi del volatoma, o sigui dels elements volàtils trobats a l'alè dels usuaris dels laboratoris. Per portar a terme l'estudi s'han obtingut mostres tant de l'aire dels laboratoris com de l'alè de treballadors d'aquests laboratoris, així com mostres d'alè de treballadors de la Facultat de Ciències que no es troben en contacte amb els ambients contaminats, les quals han servit de mostres control. Les mostres s'han recollit en bosses Tedlar® i s'han concentrat amb un mòdul de desorció tèrmica amb una microtrampa capil·lar que va desenvolupar el grup de Química Analítica de la Universitat de Girona per tal d'analitzar VOCs en mostres d'aire a nivells de ppbv-pptv. Per a l'anàlisi de les mostres s'ha utilitzat un cromatògraf de gasos acoblat a un espectròmetre de masses, i s'han mesurat els pics dels diferents compostos analitzats utilitzant relacions  $m/z$  de quantificació específiques per a cada compost.

El tractament de les dades ha consistit en un anàlisi al llarg d'un dia dels nivells de contaminants en l'aire dels laboratoris 201, 202, 203 i 209, i un estudi estadístic per comprovar si hi ha diferències significatives entre els nivells de contaminació detectats als diferents laboratoris. Seguit d'un estudi post-hoc per descobrir en quins laboratoris es troben diferències. En el cas de les mostres d'alè, el tractament de les dades ha consistit en un estudi estadístic per comprovar si hi ha diferències significatives entre els nivells de contaminació detectats a les mostres d'alè dels diferents usuaris dels laboratoris i els controls.

Els resultats han estat l'observació d'una major contaminació al laboratori 201 tant a les mostres d'aire com a les d'alè dels usuaris d'aquest espai. També s'ha observat que es produeix una difusió dels contaminants entre diferents espais degut a un inexistent sistema de retenció i eliminació dels contaminants als diferents espais. En quant a l'estudi de les mostres l'alè, s'han trobat evidències de la seva utilitat com a biomarcador per a l'exposició a contaminants volàtils.

## Resumen

En este estudio se ha evaluado el comportamiento y la distribución de los contaminantes orgánicos volátiles presentes en el aire de los laboratorios del Departamento de Química de la Universitat de Girona y la capacidad para el control de la exposición a estos contaminantes del análisis del volatoma, o sea de los elementos volátiles encontrados en el aliento de los usuarios de los laboratorios. Para llevar a cabo el estudio se han obtenido tanto muestras de aire de los laboratorios, así como del aliento de los trabajadores de estos laboratorios, como muestras de aliento de los trabajadores de la Facultad de Ciencias que no se encontraban en contacto con los ambientes contaminados, que han servido como muestras control. Las muestras se han recogido en bolsas Tedlar® y se han concentrado con un módulo de desorción térmica con una microtrampa capilar desarrollado por el grupo de química analítica de la Universitat de Girona para analizar compuestos orgánicos volátiles en muestras de aire a niveles de ppbv-pptv. Para el análisis de las muestras se ha utilizado un cromatógrafo de gases acoplado a un espectrómetro de masas y se han medido los picos de los diferentes compuestos usando relaciones  $m/z$  de cuantificación específicas para cada compuesto.

El tratamiento de los datos ha consistido en un análisis a lo largo de un día de los niveles de contaminantes en el aire de los laboratorios 201, 202, 203 y 209, y un estudio estadístico para

comprobar si hay diferencias significativas entre los niveles de contaminación detectados en los diferentes laboratorios. Seguido de un estudio post-hoc para descubrir en que laboratorios se encuentran diferencias. En el caso de las muestras de aliento, el tratamiento de los datos ha consistido un estudio estadístico para comprobar si hay diferencias significativas entre los niveles de contaminación detectados en las muestras de aliento de los diferentes usuarios de los laboratorios y los controles.

Los resultados han sido la observación de una mayor contaminación en el laboratorio 201 tanto para las muestras de aire como las de aliento de los usuarios de este espacio. También se ha observado que se produce una difusión de los contaminantes entre diferentes espacios debido a un inexistente sistema de retención y eliminación de los contaminantes en los diferentes espacios. En cuanto al estudio de las muestras de aliento, se han encontrado evidencias de la utilidad de su análisis como un biomarcador de la exposición a contaminantes volátiles.

## Summary

In this study there's been an assess of the behaviour and distribution of organic polluting compounds that are present in the air of laboratories from the Chemistry Department of the Universitat of Girona and the ability of the analysis of the human volatome of monitoring exposure to those pollutants, i.e. volatile compounds found in the exhaled breath of the laboratory users. For the study there's been laboratory air sampling, sampling of the breath from workers from the laboratories, and Science Faculty workers, which weren't in contact with the polluted environments and have been used as control samples. The samples have been collected in Tedlar® bags and have been concentrated with a thermic desorption module with a capillarity microtrap developed by the Analytic Chemistry group of the Universitat of Girona to analyse VOC in air samples at ppbv-pptv levels. A gas chromatograph coupled to a mass spectrometer has been used for the analysis of the samples and the different compound peaks have been measured using different  $m/z$  relations for each compound.

The data processing has consisted of an analysis of the pollutant levels in the air of the laboratories 201, 202, 203 and 209 through the day, and a statistical study to verify if there're meaningful differences between the pollution levels detected in the different laboratories. Followed by a post-hoc study to discover in which laboratories are the differences located. For the breath samples, the data processing has consisted in a statistical study to verify if there're meaningful differences between the pollution levels detected in the breath samples of the different laboratory users and the controls.

The results have been the notice of a larger pollution in the laboratory 201 either in the air and the breath samples of this area users. There's also been noticed that a diffusion of the pollutants between different areas is happening because of a non-existent retention and elimination system for the pollutants in the different areas. For the breath samples, evidences of the utility of its analysis as a biomarker for the exposure to volatile pollutants have been found.

## Introducció

### Contaminació de l'aire

La contaminació de l'aire és un greu problema que està documentant que ha estat afectant a la població des del segle XVI. [1] L'any 2008 va aparèixer un informe de la ONG Institut Blacksmith que classificava a la contaminació en els ambients interiors i a la qualitat de l'aire urbà com a dos dels pitjors problemes de contaminació als quals s'enfrontava el planeta. Aquesta contaminació causava l'any 2012 prop de set milions de morts prematures de manera global. També la EPA (l'Agència de Protecció Ambiental dels Estats Units d'Amèrica) considera la contaminació dels interiors com a un causant de morts per càncer i de problemes respiratoris i ha iniciat varies campanyes per prevenir els riscos que en deriven. [2]

Hi ha una forta connexió entre l'exposició a ambients contaminats i malalties cardiovasculars, com els accidents vasculars cerebrals i les malalties coronaries, càncer i malalties respiratòries, com les infeccions respiratòries agudes i les malalties pulmonars obstructives cròniques. [3] Alguns estudis han demostrat que la contaminació de l'aire deguda a partícules té un gran impacte en la salut de la població exposada. [4] Les proporcions de malalties degudes a la contaminació de l'aire en ambients interiors a l'any 2012 eren les següents: [3]

- 34% accidents vasculars cerebrals
- 26% malalties coronaries
- 22% malalties pulmonars obstructives cròniques
- 12% infeccions respiratòries agudes en nens
- 6% càncer de pulmó.

En particular, a la Unió Europea es produeixen unes 430.000 morts cada any degudes a la contaminació de l'aire, en especial degut als òxids de nitrogen (NOx) produïts pels vehicles de motor de combustió (40%). [5] Aquesta contaminació de l'aire també té un impacte econòmic al medi ambient, que es calcula d'entre 330 i 940 bilions d'euros cada any a la Unió Europea. [5] Aquestes dades, junt amb l'immens nombre de morts prematures conseqüència de l'exposició a ambients contaminats, converteix la pol·lució ambiental en un dels majors factors ambientals individuals de risc per a la salut i en una potencial diana per salvar vides. [3] [6]

Aquesta exposició a l'aire contaminat té major importància en ambients interiors degut a que la gent sol passar la major part del temps en espais interiors. Una enquesta de l'any 2001, va mostrar que els treballadors dels EEUU solen passar un 92% del seu temps en ambients interiors. [7] La contaminació de l'aire en ambients interiors, també sol ser superior a la contaminació en ambients exteriors: de 2 a 5 cops més elevada en general, encara que en alguns casos arriba a ser més de 100 vegades superior. [8] En el cas particular de laboratoris de química, que són els ambients estudiats en aquest treball, existeixen estudis que posen en evidència uns nivells de contaminació superiors als detectats a la majoria d'espais interiors, especialment en el cas dels compostos orgànics volàtils (VOC, "volatile organic compound"). Els nivells detectats poden arribar a superar els límits establerts per a la qualitat de l'aire interior, fins i tot amb l'ús de campanes d'extracció. Aquesta contaminació prové fonamentalment dels processos experimentals duts a terme en els laboratoris i de l'ús de dissolvents volàtils. [9] [10]

## Anàlisi de l'aire i de l'alè humà (volatoma)

Degut a la contaminació atmosfèrica, es necessari dur a terme anàlisis de l'aire tant en ambients exteriors com interiors, especialment en llocs de treball amb risc significatiu d'exposició a contaminants a l'aire. En els ambients laborals, és un requisit legal el control dels nivells d'exposició dels treballadors i es recomana que no superin els anomenats límits d'exposició ocupacionals (OEL, "occupational exposure limits") o límits recomanats d'exposició (REL, "recommended exposure limits"), que són els límits acceptables de contaminació d'una substància perillosa en l'aire del lloc de treball. En el cas de la Unió Europea, aquests límits estan establerts pel Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) . [11]

*Taula 1 Valors REL per a diferents compostos, inclosos els analitzats en aquest estudi, segons la normativa espanyola. [12]*

Compost	Límit 8h (ppmv)	Límit 8h (mg/m <sup>3</sup> )
Clorur de metil	50	105
Etanol	No té REL diari	No té REL diari
Pentà	1000	3000
Èter dietílic	100	308
Propanol	200	500
Acetona	500	1210
Diclorometà	50	177
n-Hexà	20	72
Àcid acètic	10	25
Acetat d'etil	400	1460
Cloroform	2	10
Tetrahidrofurà	50	150
Heptà	500	2085
Toluè	50	191
Benzè	1	3,25
Xilè	50	221
Butanol	20	61
Tetracloroetilè	25	172
Propilè	500	-

La mesura de la contaminació de l'aire pot interessar a l'investigador o a l'organització implicada per diversos motius, entre els quals podem trobar (i) la determinació de la concentració de contaminants presents a l'ambient o que entren a l'ambient a través d'una font específica, (ii) la mesura de l'eficiència dels equipaments de control de la contaminació, (iii) el control de l'exposició a contaminants dels operaris dels diferents processos industrials amb límits prescrits, i (iv) la millora de la eficiència en els processos o avaluar els impactes de les estratègies de millora en els ambients locals.

En aquest treball s'avalua la contaminació de l'aire deguda a VOCs de diferents laboratoris de química. En el cas dels laboratoris químics, existeixen estudis que indiquen que els VOC emesos durant les reaccions químiques o us elevat de dissolvents són fàcilment difosos per l'aire i poden arribar a contaminar àrees properes encara que s'utilitzin les precaucions habituals, com poden ser les campanes d'extracció de gasos. [13] Aquests poden causar toxicitat i perjudicis en el medi ambient i la salut humana, produir males olors, i tenen botencial per produir oxidants a traves de reaccions fotoquímiques i com a gasos hivernacle. [14] Entre els perjudicis per a la salut

humana es troben la irritació sensorial quan els nivells de VOCs a l'aire són suficientment alts, situació que no sol tenir lloc fora d'ambients industrials o on només es porten a terme reaccions químiques simples. [15] [16] També s'ha trobat que alguns VOCs són cancerígens per als animals, com, per exemple, el 2-butoxiètanol i l'1-ter-butoxiopropan-2-ol, mentre que d'altres estan considerats per l'Agència Internacional de Recerca del Càncer (IARC) com a cancerígens per als humans, com el formaldehid i el benzè, causant leucèmia mieloide aguda i leucèmia no limfocítica aguda. [17] [18] Per últim, hi ha estudis que relacionen l'exposició a VOCs amb al·lèrgies i símptomes respiratoris, així com asma en el cas dels compostos aromàtics. [19]

La identificació i quantificació de VOCs a l'alè humà, pot esdevenir una important eina per identificar marcadors tant de malalties, en el cas dels VOCs endògens, com d'exposició a contaminants, en el cas dels VOCs exògens. En el cas que la sensibilitat del mètode d'anàlisi no sigui suficient per arribar als nivells de contaminants presents en una mostra d'aire o alè, es poden seguir diversos mètodes per millorar la sensibilitat del mètode o incrementar la quantitat d'anàlisis a analitzar, com augmentar el volum de la mostra o concentrar la mostra, o bé utilitzar tècniques analítiques més sensibles. [14]

L'ús de l'anàlisi de l'alè humà com a tècnica diagnòstica té els seus orígens a la Grècia antiga. [20] L'anàlisi modern, però, va començar a partir de l'any 1971 quan, Linus Pauling i el seu grup van demostrar mitjançant cromatografia de gasos que l'alè humà és un gas complex que conté multitud de VOCs. [21] En la actualitat s'han identificat més d'un miler de VOCs a l'alè humà, i alguns d'ells s'han associat a malalties. [20] Entre els tests d'alè actuals podem trobar, entre d'altres [20]:

- Detecció de urea-<sup>13</sup>C per al diagnòstic d'infecció per *Helicobacter pylori*.
- Test de NO per detectar i monitoritzar l'asma.
- Test de pentà per al rebuig del transplantament de cor.
- Tests d'hidrogen per explorar la fisiopatologia de desordres gastrointestinals funcionals.
- L'alcoholímetre per detectar els nivells d'alcohol a l'alè.

Les mostres d'alè poden ser tant d'aire total expirat, o sigui, tot l'aire expulsat durant una espiració, com de la fracció alveolar de l'alè. L'anàlisi de la fracció alveolar minimitza la dilució i contaminació de la mostra per a substàncies exògenes i és un requisit quan es determinen substàncies endògenes. El procediment que s'utilitza per aconseguir mostres d'alè de la fracció alveolar és la monitorització dels nivells de CO<sub>2</sub>, ja que les concentracions de CO<sub>2</sub> són més altes i pràcticament constants en la fase alveolar degut al rati ventilació-perfusió dels pulmons. [22] [23] Per monitoritzar els nivells de CO<sub>2</sub> es sol utilitzar un capnògraf, el qual permet veure de forma no invasiva quan s'arriba al nivell de CO<sub>2</sub> corresponent a la fracció alveolar i agafar les mostres quan aquestes pertanyen a la fracció alveolar. [24]

## Goals

The aim of this work is to fulfil two main goals. The first is to assess the behaviour and distribution of organic polluting compounds that are present in the air of laboratories from the Chemistry Department of the UdG. The second is the assessment of the possibility of monitoring

exposure to those pollutants through the analysis of the human volatome, i.e. volatile compounds found in the exhaled breath of a person.

## Materials i mètodes

Per dur a terme l'anàlisi de l'alè i de l'aire dels laboratoris s'han seguit tres passos: la presa de la mostra, l'anàlisi mitjançant cromatografia de gasos unida a un espectròmetre de masses (GC-MS), i la identificació i mesura de les àrees dels compostos d'interès.

### Mostres

Les mostres analitzades es separen en dos grups: mostres d'alè i mostres d'aire.

Les mostres d'alè han estat de dos tipus:

- Mostres d'alè de personal que treballa als laboratoris del Departament de Química. Aquestes mostres poden ser (i) puntuals, les quals serviran per a la comparació dels nivells d'exposició a contaminants a l'alè dels usuaris dels diferents laboratoris, o (ii) mostres d'una mateixa persona al llarg d'un període de temps, que serviran tant per caracteritzar el comportament dels dissolvents triats en l'alè d'una persona al llarg del dia com per a la comparació dels nivells d'exposició a l'alè dels usuaris dels laboratoris.
- Mostres d'alè de personal de la facultat que no tingui cap contacte amb els laboratoris (controls). Serveixen per avaluar les diferències entre compostos detectats en l'alè dels usuaris dels laboratoris i els que no hi tenen contacte.

Les mostres d'aire dels laboratoris del Departament de Química han estat igualment tant mostres puntuals, les quals han servit per a la comparació dels nivells de contaminació a l'aire dels laboratoris, com al llarg d'un període de temps, que serviran per caracteritzar el comportament dels dissolvents triats en l'aire d'un laboratori al llarg del dia i per a la comparació estadística dels nivells de contaminació a l'aire dels laboratoris.

Els laboratoris dels quals s'han agafat mostres han estat el 201, 202, 203, 205, 207, 209 i 213. Els analits analitzats en aquest estudi es poden veure en la Taula 2, amb informació de la relació m/z utilitzada per quantificar i les relacions m/z d'identificació per a cada compost.

Taula 2 Compostos analitzats en aquest estudi.

Compost	Temps de retenció (min)	m/z de quantificació	m/z de qualificació
Clorur de metil	2,48	50	50, 52
Etanol	3,8	45	45, 46
Pentà	3,98	57	57, 72
Èter dietílic	4,59	59	59, 45, 74



Propanol	4,76	45	45
Acetona	5,1	58	58
Diclorometà	6,24	84	49, 84, 86
Hexà	6,28	57	57, 71, 86
Isòmer C6H14	6,88	57	57, 71, 86
Àcid acètic	7,8	60	60
Isòmer C6H12	8,63	55	55
Acetat d'etil	9,24	43	43, 61, 70
Cloroform	9,54	83	47, 83, 85
Tetrahidrofurà	10,08	71	71, 72
Heptà	11,05	57	57, 71, 85, 100
Toluè	16,31	91	91, 92

## Obtenció de les mostres d'alè

Es van obtenir 47 mostres d'alè de voluntaris adults (41 de personal treballant a diferents laboratoris i 6 controls), als quals se'ls hi va demanar participar voluntàriament en aquest estudi.

Es va fer una avaluació preliminar comparant mostres d'alè alveolar, utilitzant un capnògraf per al control del CO<sub>2</sub>, i mostres de fracció total expirada. No es van observar diferències significatives en els nivells detectats de contaminants exògens ( $p > 0.05$ ), pel que es va decidir treballar amb mostres de fracció total expirada ja que el mostreig és més simple. Les mostres d'alè forçat expirat es van recollir com s'indica: els primers 2-3 s de l'expiració no es recullen per minimitzar el mostreig d'aire de l'espai mort del tracte respiratori; la fracció restant es va recollir en una bossa de mostreig de gasos fins obtenir al voltant de 900 mL d'alè. Les mostres, s'han agafat durant la jornada laboral al llarg del mes d'Abril.

Per a la presa de les mostres d'alè s'han utilitzat bosses de Tedlar<sup>®</sup> per al mostreig de gasos (SKC, Eighty Four, PA, USA), fabricades amb polifluorur de vinil (PVF). [25] Les bosses emprades tenen una capacitat màxima d'un litre de gas. Un cop agafades les mostres a les bosses de mostreig, s'han d'analitzar en un període màxim de dues hores per a evitar pèrdues degudes a la difusió a través de les parets de la bossa. [26]. Cada bossa es va netejar amb nitrogen purificat varies vegades abans de recol·lectar una nova mostra. S'han realitzat blancs analitzant bosses Tedlar<sup>®</sup> netejades i emplenades únicament amb nitrogen per corroborar que no hi ha contaminació creuada entre mostres i confirmar que les bosses es troben realment netes.

## Obtenció de les mostres d'aire

Per a la presa de les mostres d'aire, s'ha utilitzat una xeringa "gastight" de 0.5 L per al mostreig de gasos (SGE JUMBO syringe, SGE Europe, UK). La mostra s'introdueix posteriorment en una bossa de Tedlar<sup>®</sup> neta d'un litre de capacitat fins a la seva anàlisi. Igual que amb les mostres d'alè, les mostres s'han analitzat en un període màxim de dues hores després de la seva obtenció. Totes les mostres d'aire s'han obtingut al llarg del mes d'abril.

## Microtrampa d'adsorció/preconcentració

Aquest sistema consisteix en un mòdul de desorció tèrmica amb una microtrampa capil·lar que va desenvolupar el grup de Química Analítica de la Universitat de Girona per tal d'analitzar VOCs en mostres d'aire a nivells de ppbv-pptv a temps quasi-real. [13]

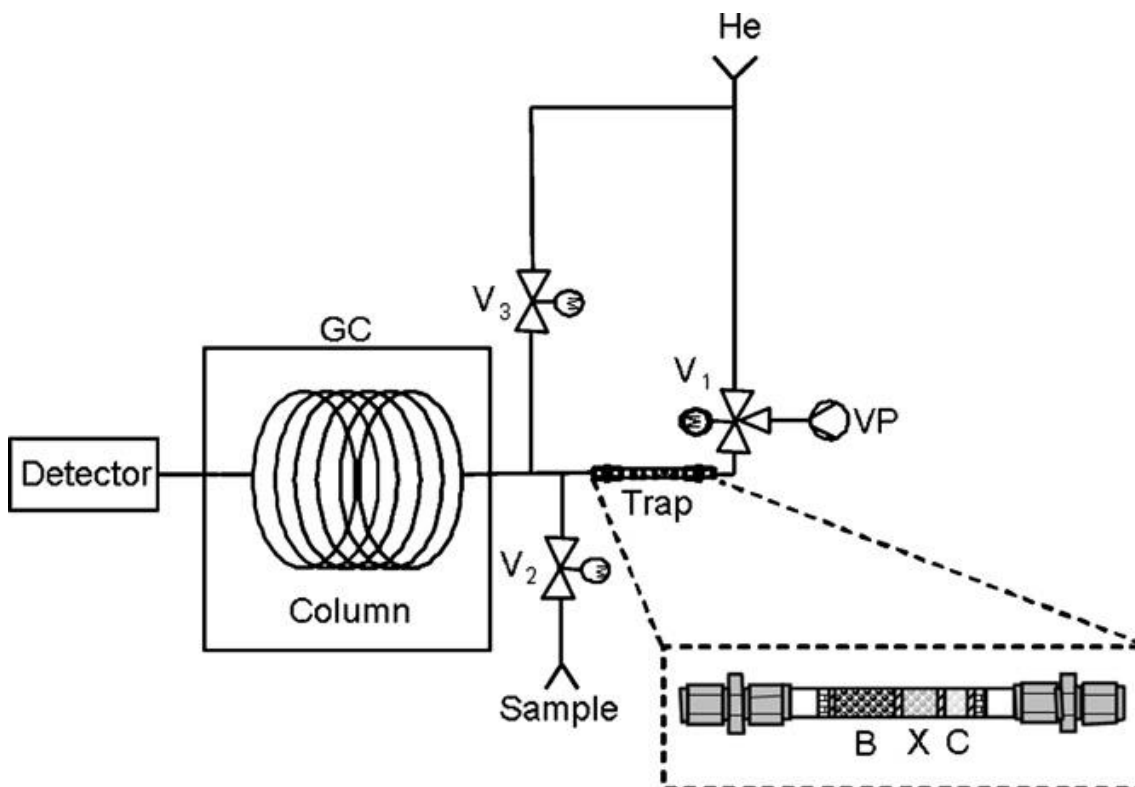


Figura 1. Diagrama del muntatge instrumental dissenyat per a l'anàlisi de mostres d'aire i alè durant l'estudi [13].

Com es pot veure en la Figura 1, l'aparell consisteix en un circuit amb tres vàlvules que controlen el sentit en que circulen la mostra i el gas portador (He), que ha de ser invertit, i una microtrampa (Trap) per retenir i concentrar els VOCs. La microtrampa està connectada a una font de corrent altern connectada a un circuit elèctric controlat per un PC, el que permet aplicar a la microtrampa un puls elèctric durant un període de temps molt curt i reproduïble (en aquest cas de 0.9 s). Així, s'aconsegueix escalfar la trampa a una temperatura predeterminada i reproduïble, i desorbir quantitativament els analits que s'han retingut prèviament. L'apertura i tancament de les diferents vàlvules també està controlada des d'un PC, el que permet automatitzar tot el procés de mostreig i desorció. Les mostres circulen a través de la trampa amb ajuda d'una bomba de buit (VP) a pressió controlada. La vàlvula V<sub>1</sub> és de dos vies, mentre que V<sub>2</sub> i V<sub>3</sub> són d'una via (obert/tancat). Durant el mostreig s'obren V<sub>2</sub> i V<sub>3</sub> i es configura V<sub>1</sub> per que permeti circular la mostra per la trampa d'adsorbents i adsorbir els VOCs. Un cop s'ha circulat un volum de mostra prefixat, es tanca primer V<sub>2</sub> durant uns segons per permetre que el volum de mostra que queda al circuit acabi de circular per la microtrampa. Després es tanca V<sub>3</sub> i es reconfigura V<sub>1</sub> per permetre que el gas portador passi a través de la microtrampa. És en aquest moment quan s'aplica el puls de corrent altern de 0.9 s per esclafar la microtrampa fins aproximadament 290°C i desorbir quantitativament els VOCs que s'han retingut. Aquests VOCs seran arrossegats cap al GC-MS per a la seva anàlisi. [13]

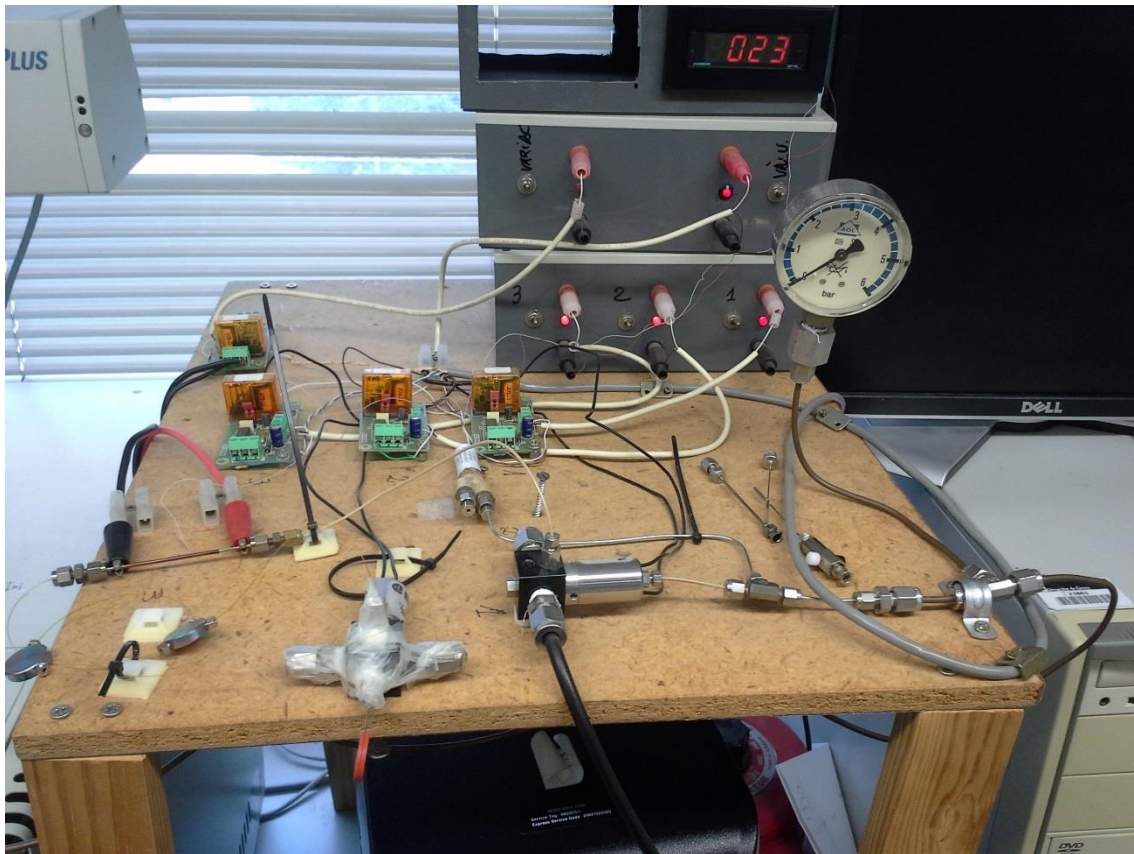


Figura 2. Fotografia de l'aparell dissenyat pel grup de química de la UdG. La pantalla que mostra el valor 023 és un termòmetre per monitoritzar la temperatura de la microtrampa.

A l'inici de cada sèrie d'anàlisi, primer es renta i condiciona la trampa enviant uns polsos de corrent a la trampa sense mostrejar cap volum de mostra i mantenint el forn del cromatògraf de gasos a 200°C durant uns 5 minuts. Per assegurar que la trampa està neta i condicionada, es mesura un blanc de la trampa aplicant un pols de corrent sobre el preconcentrador i s'analitza el que es pugui despendre per GC-MS. Els resultats confirmen que seguint aquest protocol s'aconsegueix condicionar i netejar totalment la trampa abans del seu us.

Degut a les diferents característiques dels VOCs d'interès, no és possible utilitzar un únic adsorbent en la microtrampa. Per poder analitzar en una sola mostra tots els analits d'interès cal utilitzar una trampa d'adsorbent múltiple, amb diversos adsorbents ubicats en sèrie. En aquest cas, la microtrampa està empaquetada amb tres adsorbents: Carboxen 1000 (C, fort), Carboxen 1000 (C, fort), Carboxen 1000 (C, fort), tots ells obtinguts de Supelco (Bellefonte, PA, USA). [13] La trampa mesura 80 mm de llargada i 1,35 mm de diàmetre intern, i les quantitats d'adsorbent utilitzades són de  $2.5 \pm 0.2$  mg de Carboxen 1000 i de Carboxen X, i  $5.5 \pm 0.2$  mg de Carboxen B. [13]

### Anàlisi dels VOCs

L'anàlisi dels VOCs s'ha dut a terme mitjançant un cromatògraf de gasos (Focus GC, Thermo Scientific, Waltham, MA, USA) acoblat a un espectròmetre de masses (DSQ II, Thermo Scientific). El cromatògraf separarà els compostos segons la capacitat de retenció de la columna utilitzada, una TR-Meta VOC de 30 m de llarg amb un diàmetre intern de 0,25 mm i un gruix de film de 1,5  $\mu\text{m}$  (Teknokroma, Barcelona, Espanya). [26] El programa del forn comença a 40°C on es mantindrà durant dos minuts i una rampa de 10°C/min fins a 270°C. El gas portador és Heli

purificat amb una pressió constant a l'entrada de 31 kPa. [26] L'espectròmetre de masses ionitzarà els compostos mitjançant ionització d'impacte electrònic a 70 eV i detectarà els ions segons la seva abundància quan aquests arribin al detector. Per a aquest estudi s'ha treballat en mode full-scan, amb un rang de relació m/z entre 45 i 450 uma. Un cop obtinguts els espectres, s'han mesurat les àrees dels pics dels compostos triats mitjançant el software *Xcalibur* (v. 1.4, Thermo Electron), utilitzant per a cada compost la m/z de quantificació indicada a la Taula 2.

## Tractament de les dades

### Mostres d'aire dels laboratoris

Per a l'anàlisi de l'evolució de l'aire del laboratori al llarg d'un període de temps, s'han pres mostres d'aire dels diferents laboratoris a diferents moments al llarg d'un mateix dia (en dies diferents per a cada laboratori). Per a poder visualitzar amb claredat el comportament dels compostos avaluats, s'han normalitzat els valors mesurats i agrupat en patrons de comportament (la Figura 3 mostra els resultats normalitzats corresponents al laboratori 201).

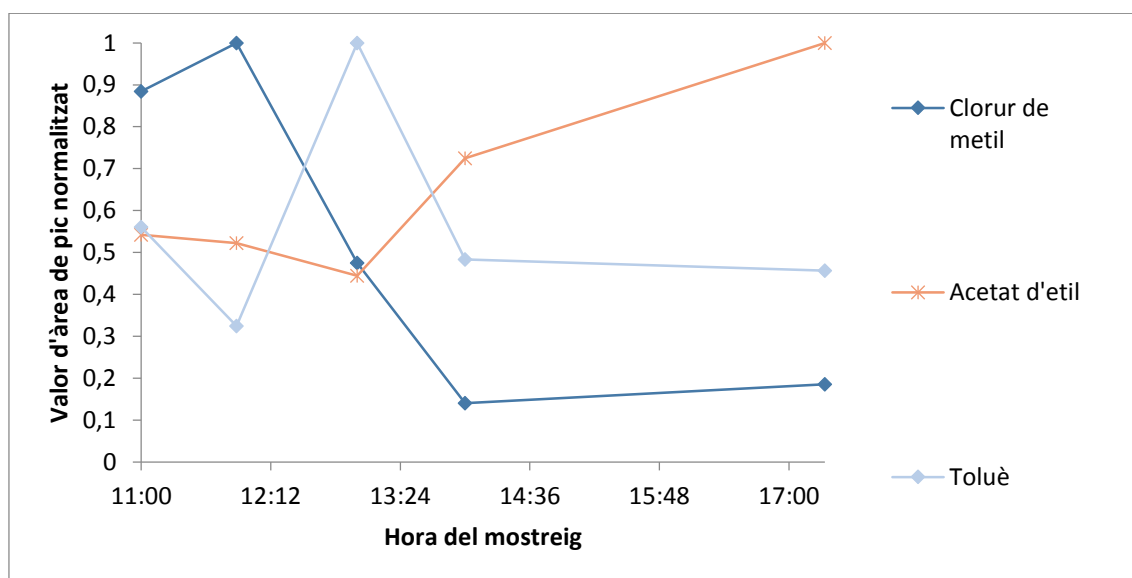


Figura 3. Patrons de comportament dels dissolvents analitzats al laboratori 201.

Una vegada caracteritzats els comportaments de la contaminació per dissolvents al llarg d'un període de temps en diferents laboratoris, s'ha fet un estudi estadístic per comprovar si hi ha diferències significatives entre els nivells de contaminació (mitjanes diàries) detectats als diferents laboratoris estudiats. Per a dur a terme aquest estudi quantitatiu s'han agafat les mitjanes dels valors obtinguts per a cada compost i cada laboratori en les mostres d'aire d'un mateix dia. Es comparen els valors obtinguts a quatre laboratoris (201, 202, 203 i 209), mitjançant una anàlisi ANOVA per a cada un dels contaminants avaluats. Cal indicar que l'ANOVA assumeix que la distribució de les mostres és normal a cada laboratori, encara que realment no ho és, com es pot veure per la forma dels diagrames de caixes a la Figura 4. No obstant, el reduït nombre de mostres analitzades en alguns laboratoris no permet fer un estudi no-paramètric, pel que s'ha realitzat el càlcul ANOVA.

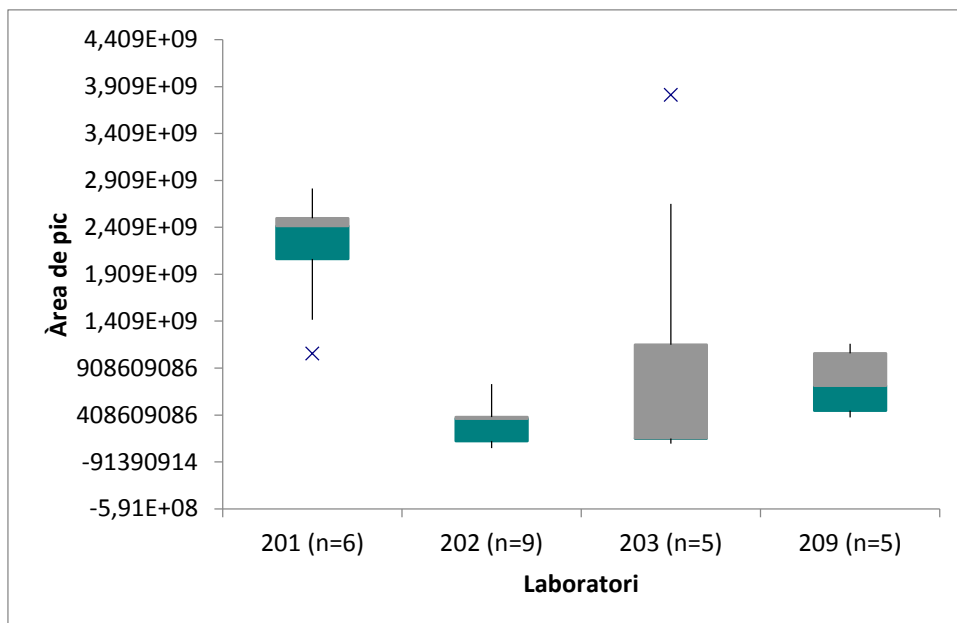


Figura 4. Diagrama de caixes per al diclorometà ( $p=0,002$ ).

El càlcul ANOVA només permet determinar si al menys una de les mitjanes presenta una diferència significativa de la resta de mitjanes, però no determina quina o quines de les mitjanes donen aquestes diferències. Per això, en cas d'observar diferències, cal fer un segon càlcul estadístic "post-hoc" per a determinar quin o quins son els laboratoris que donen aquestes diferències. S'ha triat el "post-hoc" LSD (least significant difference) per avaluar les dades.

#### Mostres d'alè

Per a l'anàlisi de l'evolució de l'alè dels usuaris d'un laboratori al llarg del dia, s'han pres mostres d'alè a diferents moments al llarg d'un dia de investigadors treballant als laboratoris 201 i 203. Per a dur a terme l'estudi quantitatiu s'han agafat les mitjanes dels valors obtinguts per a cada compost i cada laboratori en les mostres d'alè al llarg dels dies. S'han comparat els valors obtinguts a les mostres d'alè obtingudes a set laboratoris (201, 202, 203, 205, 207, 209 i 213) mitjançant una ANOVA per a cada un dels contaminants avaluats. Seguidament s'ha fet un càlcul estadístic "post-hoc".

## Resultats

### Estudi qualitatiu de la contaminació de l'aire dels laboratoris

#### **Laboratori 201**

En les mostres d'aquest laboratori s'han pogut observar tres patrons de comportament per als diferents compostos analitzats. A la Figura 3 es pot observar l'evolució dels valors de les àrees normalitzades per a tres compostos que representen aquests comportaments.

Els resultats obtinguts per als dissolvents que s'utilitzen per a les reaccions de síntesi que es porten a terme en aquest laboratori (representats pel clorur de metil a la Figura 3) presenten un comportament que mostra un increment de la concentració a l'aire amb el temps al llarg del matí, indicant un ús elevat i continuat d'aquests compostos en aquest període, fins a assolir un màxim (habitualment cap al migdia). A partir d'aquest moment, les reaccions de síntesi no es solen portar a terme (és la situació que va tenir lloc el dia del mostreig en aquest laboratori) pel que l'ús d'aquests dissolvents disminueix significativament, el que dóna lloc a una disminució progressiva dels nivells de contaminació a l'aire durant la resta del dia. Els compostos que han seguit aquest comportament són: acetona, pentà, diclorometà, àcid acètic, tetrahidrofurà, etanol, propanol, heptà, hexà, isòmers de l'hexà (C<sub>6</sub>H<sub>14</sub> i C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>), i cloroform.

El segon comportament (obtingut només per a l'acetat d'etil) mostra que aquest dissolvent s'utilitza majoritàriament a la segona meitat de la jornada laboral, ja que les quantitats detectades a l'aire no varien significativament durant la part inicial de la jornada laboral, però s'observa un increment significatiu a partir d'un cert moment i fins arribar al màxim a la última mostra analitzada. Cal tenir en compte que l'acetat d'etil s'utilitza en aquest laboratori per columnar els productes sintetitzats a primera hora en aquest laboratori, per tant el seu ús està restringit a la segona meitat del dia, una vegada finalitzades les reaccions de síntesi.

El tercer comportament indica un ús puntual de quantitats significatives de dissolvent, en aquest cas representat pel toluè. En aquests casos, no s'observa un increment progressiu del nivell de contaminació sinó que apareix un valor puntual i singular amb un increment notable dels nivells en aire, indicant aquests dissolvents tenen un ús puntual. El valor basal al votant del 60% indica que l'increment de concentració degut al seu ús és petit ja que només es dobla. Per a la majoria dels dissolvents analitzats, els nivells basals no arriben a un valor normalitzat de zero, el que indica que hi ha una contaminació basal permanent d'aquests dissolvents en el laboratori.

## **Laboratori 202**

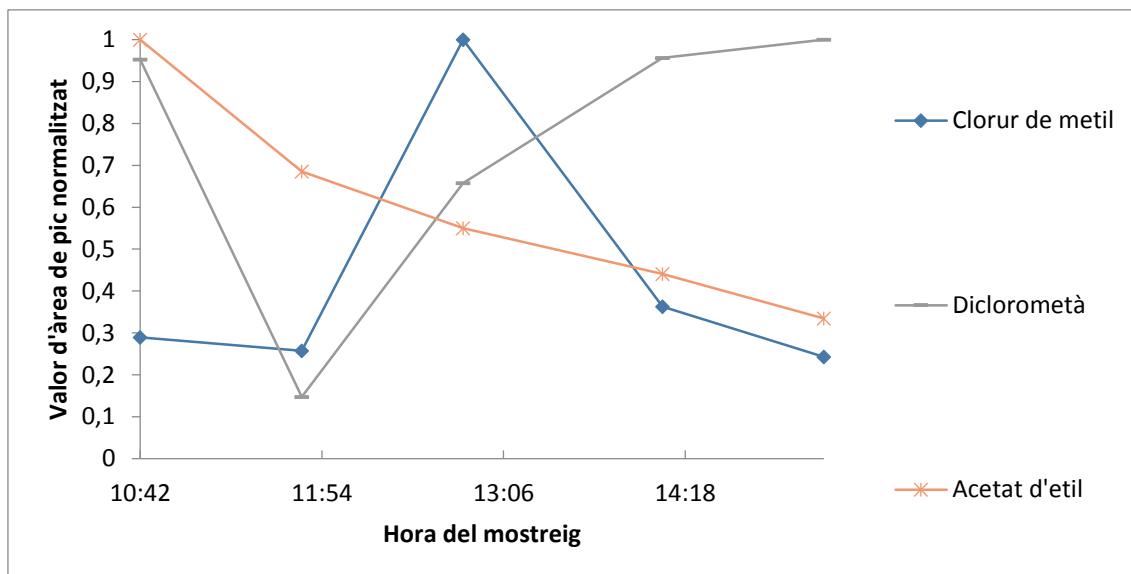


Figura 3. Patrons de comportament dels dissolvents analitzats al laboratori 202.

En aquest laboratori no s'utilitzen dissolvents, per tant la detecció de variacions en els nivells de contaminació indica que hi ha hagut difusió dels contaminants generats en altres àrees properes a l'ambient avaluat, el que confirma que els sistemes d'extracció utilitzats són ineficients o inadequats, provocant una contaminació creuada entre els diferents laboratoris. Aquesta difusió explica que en el cas del clorur de metil (Figura 5) es detecti un màxim de contaminació desplaçat en el temps respecte al que s'observa en el laboratori més proper, el 201. Els compostos que segueixen el comportament representat pel clorur de metil són l'etanol, l'èter dietílic i la acetona. Els compostos que segueixen un comportament com el descrit per al diclorometà a la Figura 5 són els hexans i el cloroform.

Alguns compostos, representats pel comportament de l'acetat d'etil, semblen presentar una contaminació superior a la primera mostra mesurada. Posteriorment, la contaminació deguda a aquests compostos disminueix. Aquests compostos són l'àcid acètic, el tetrahidrofurà, el toluè i el propanol. Aquest comportament s'ha observat també en alguns dissolvents als laboratoris 203 i 209.

En aquest laboratori, al no utilitzar-se dissolvents els nivells basals són inferiors als observats al laboratori 201. Tal i com s'observa a la Figura 5, els nivells mínims arriben al 10-20% dels nivells màxims, mentre que al laboratori 201, Figura 4, es situen al voltant del 50%.

## Laboratoris 203 i 209

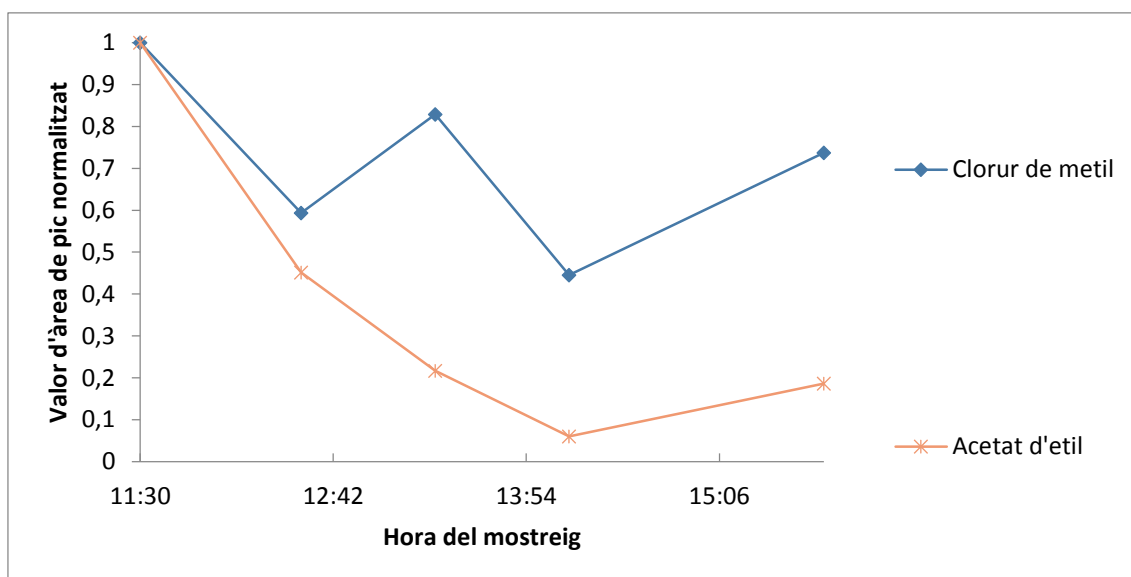


Figura 4. Patrons de comportament dels dissolvents analitzats al laboratori 203.

En aquests laboratoris s'utilitzen dissolvents, però en menor volum que en el 201.

El clorur de metil (Figura 6) mostra el comportament d'un compost que s'utilitza de forma generalitzada al llarg de tota la jornada laboral, encara que a nivells reduïts en comparació al laboratori 201 com s'observarà posteriorment a la comparació quantitativa. Aquest comportament s'ha observat també en altres laboratoris amb un ús més reduït de dissolvents, com el 209 en el cas de la acetona. També segueixen aquest comportament el diclorometà i el cloroform.

Els compostos que no segueixen aquest patró, segueixen un comportament similar al detectat per a l'acetat d'etil en el laboratori 201. Això engloba a l'etanol, el pentà, l'èter dietílic, el propanol, la acetona, els hexans, l'àcid acètic, l'acetat d'etil, el tetrahidrofurà, l'heptà, i el toluè en el laboratori 203, i tots els compostos analitzats excepte la acetona en el cas del laboratori 209.

### Comparació estadística dels nivells de contaminació a l'aire dels laboratoris

Els resultats obtinguts per al test ANOVA indiquen que els compostos per als quals hi ha una diferència significativa entre els nivells de contaminació detectats en els diferents laboratoris són el pentà ( $p < 0,001$ ), l'acetona ( $p = 0,004$ ), el diclorometà ( $p = 0,002$ ), l'hexà ( $p < 0,001$ ), l'isòmer C<sub>6</sub>H<sub>14</sub> ( $p < 0,001$ ), l'àcid acètic ( $p < 0,001$ ), l'isòmer C<sub>6</sub>H<sub>12</sub> ( $p < 0,001$ ), l'acetat d'etil ( $p < 0,001$ ),



l'heptà ( $p=0,015$ ) i el toluè ( $p=0,021$ ). Per a la resta de compostos no s'han trobat diferències significatives entre els nivells de contaminació detectats als diferents laboratoris ( $p>0,05$ ).

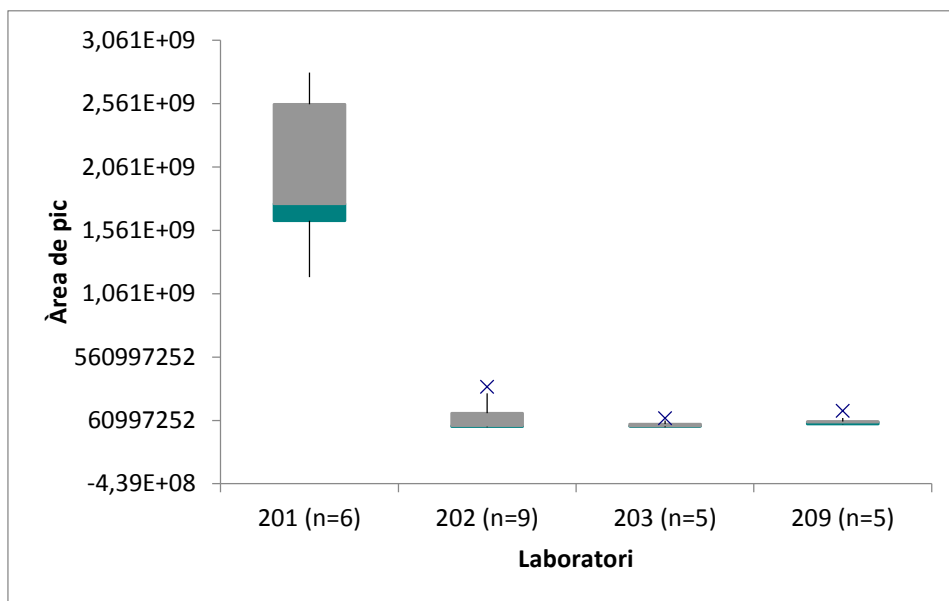


Figura 7. Diagrama de caixes per a l'hexà ( $p<0,001$ ).

L'estudi post-hoc en el cas dels dissolvents que han mostrat diferències significatives indiquen que el laboratori que presenta uns nivells més elevats de contaminació és el 201. Així, per al diclorometà (Figura 4), l'hexà (Figura 7) i els seus isòmers (Figures 8 i 9), l'àcid acètic (Figura 10) i l'acetat d'etil (Figura 11), aquest laboratori dona valors significativament superiors de contaminació respecte a la resta de laboratoris, que no mostren diferències entre ells.

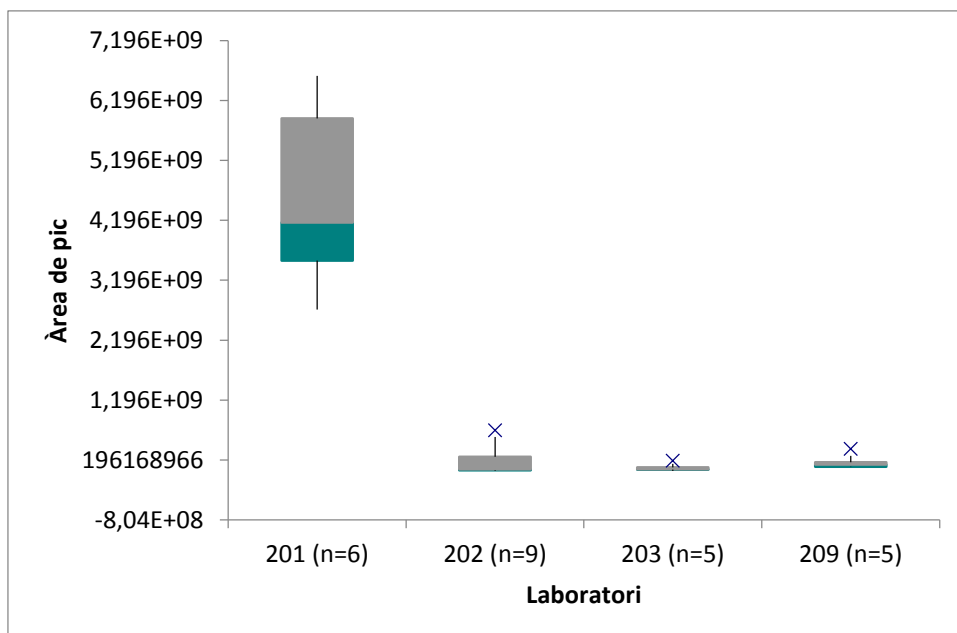


Figura 8. Diagrama de caixes per a l'isòmer C6H14 ( $p<0,001$ ).

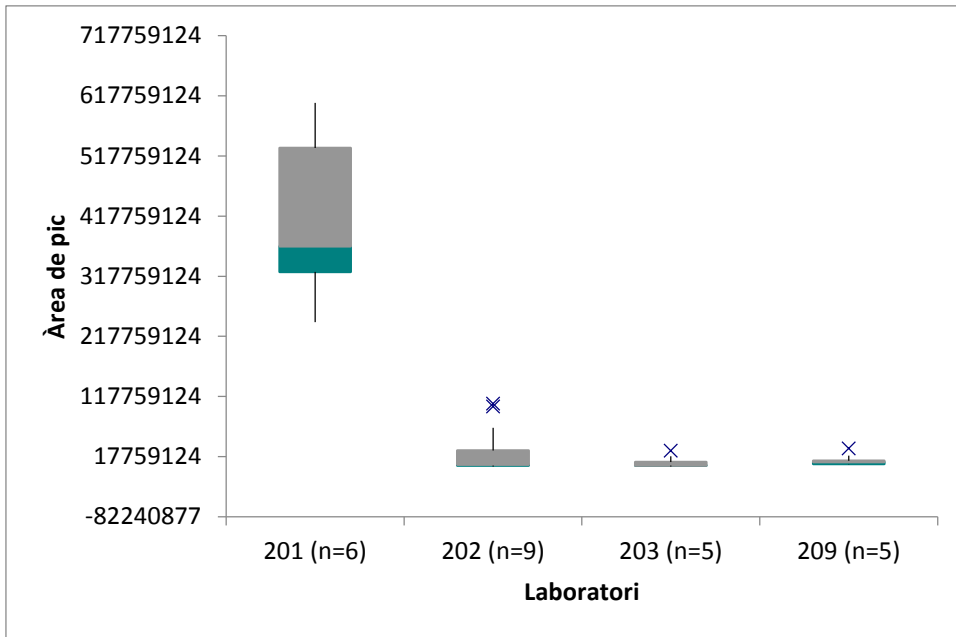


Figura 9. Diagrama de caixes per a l'isòmer C6H12 ( $p < 0,001$ ).

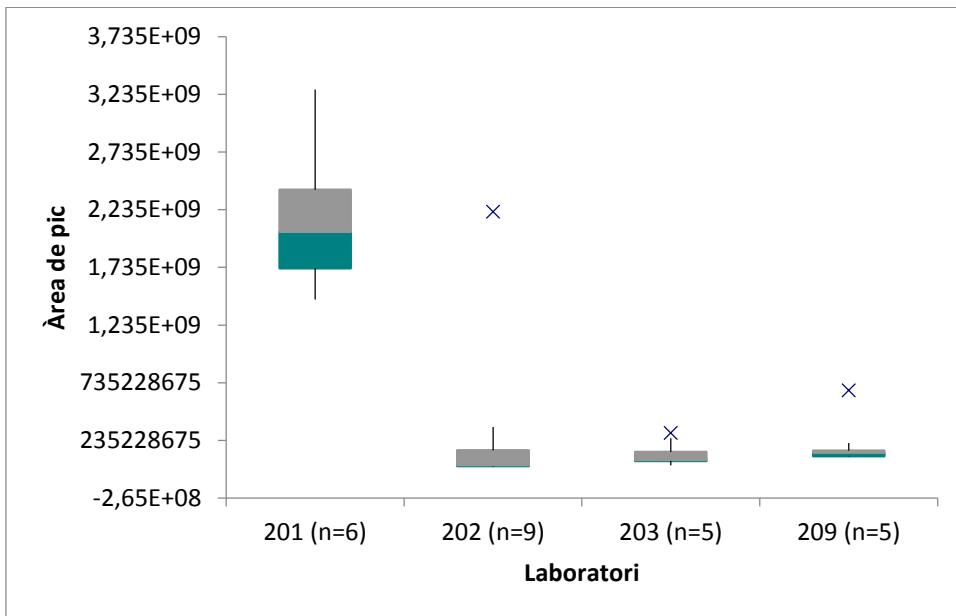


Figura 10. Diagrama de caixes per a l'àcid acètic ( $p < 0,001$ ).

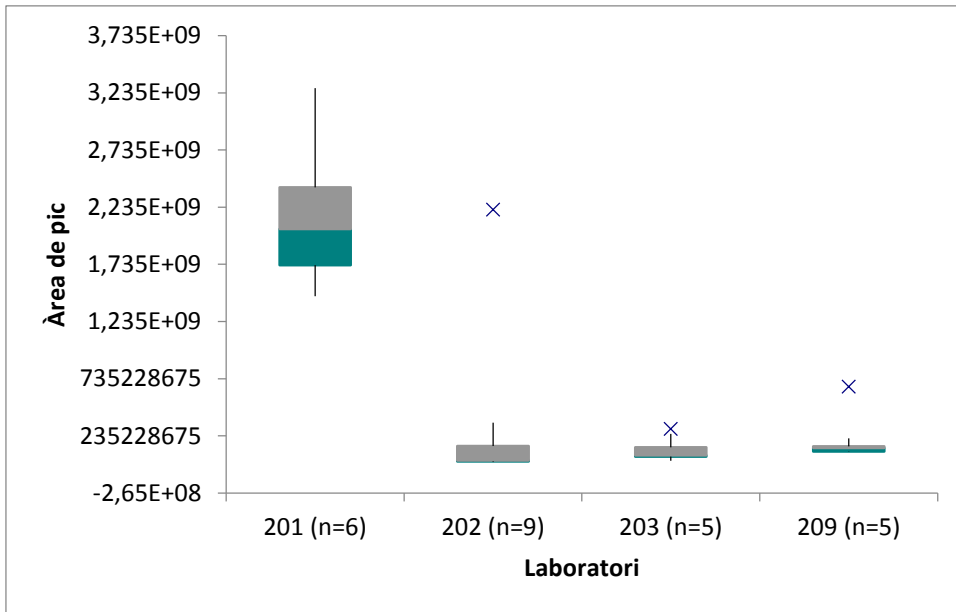


Figura 11. Diagrama de caixes per a l'acetat d'etil ( $p < 0,001$ ).

Per alguns compostos, el laboratori 201 presenta valors superiors de contaminació, però algun altre laboratori també presenta els mateixos nivells de contaminació que el 201. Així, per a la acetona (Figura 12), no hi ha diferències entre els nivells de contaminació dels laboratoris 201 i 203, però aquests donen nivells superiors als dels laboratoris 202 i 209.

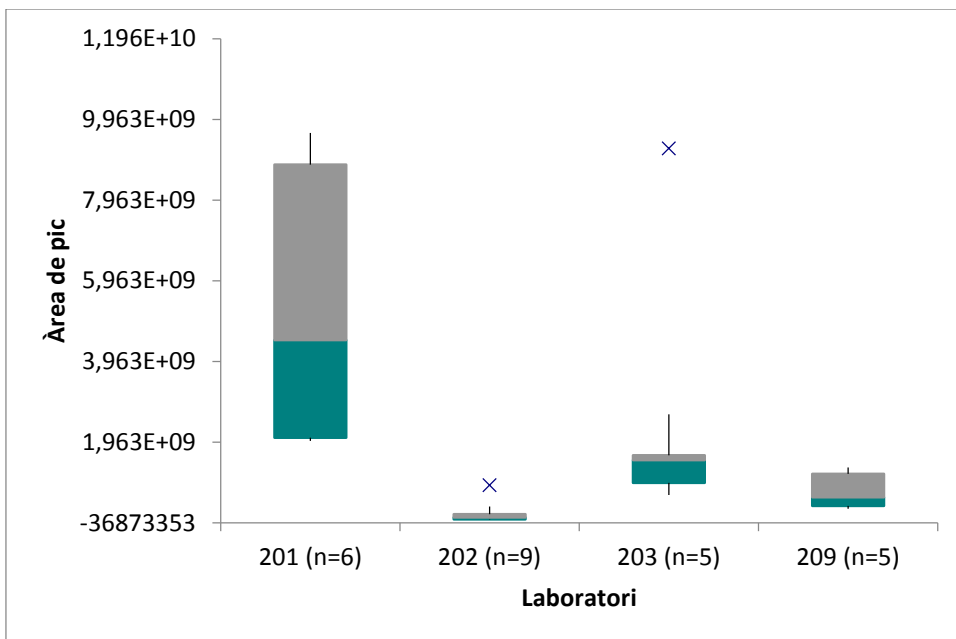


Figura 12. Diagrama de caixes per a la acetona ( $p = 0,004$ ).

Per al toluè (Figura 13) i l'heptà (Figura 14), els laboratoris 201 i 209 no presenten diferències de contaminació, però els seus nivells son superiors als obtinguts per als laboratoris 202 i 203.

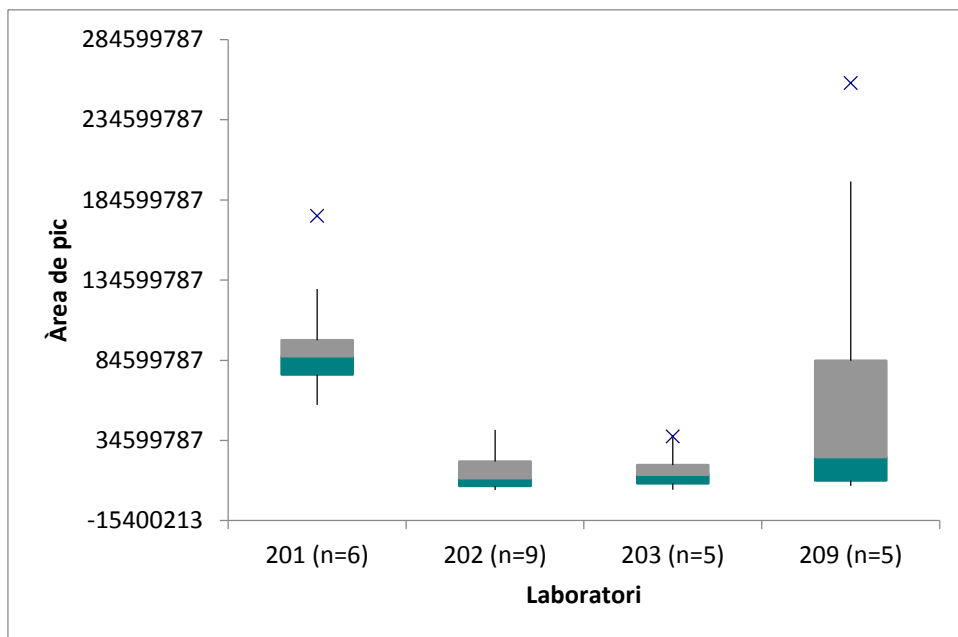


Figura 13. Diagrama de caixes per al toluè ( $p=0,021$ ).

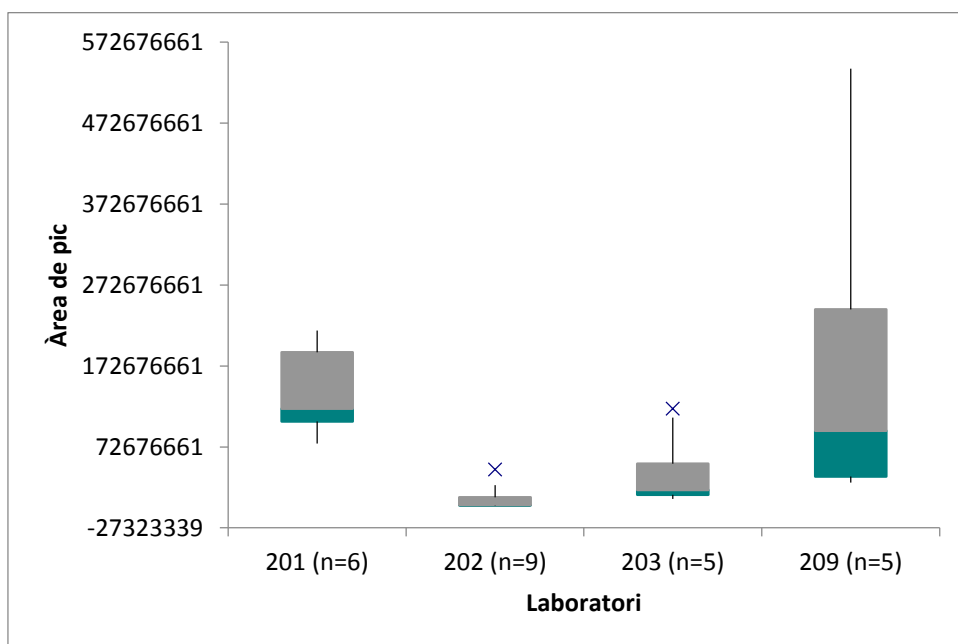


Figura 14. Diagrama de caixes per a l'heptà ( $p=0,015$ ).

Alguns VOCs, com el clorur de metil (Figura 15), etanol (Figura 16) i l'èter dietílic (Figura 17), tot i no presentar diferències significatives ( $p>0,05$ ) en aquest estudi, sí que mostren una tendència a presentar nivells de contaminació lleugerament superiors en el cas del laboratori 201.

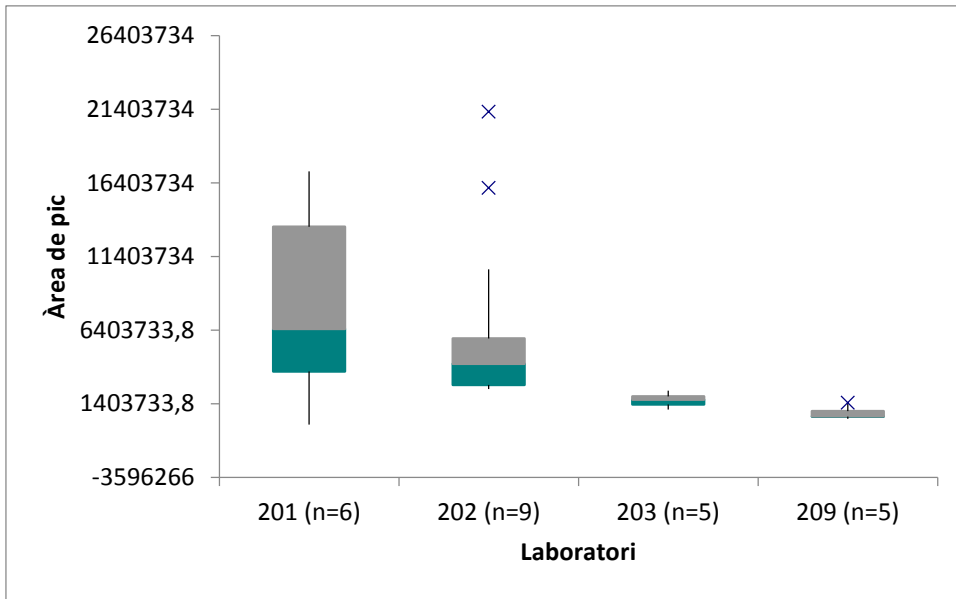


Figura 15. Diagrama de caixes per al clorur de metil ( $p=0,066$ ).

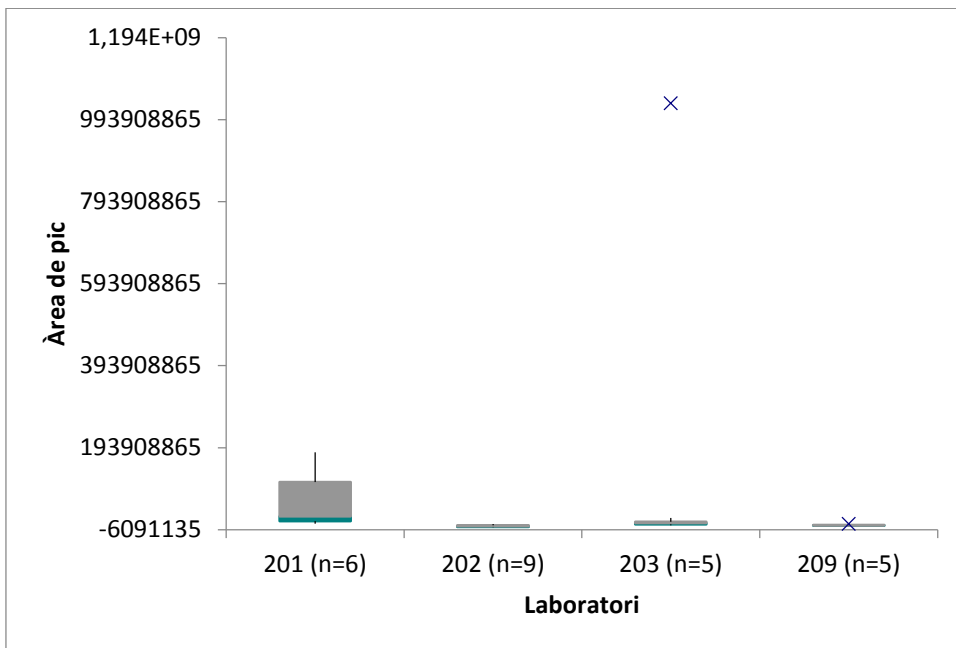


Figura 16. Diagrama de caixes per a l'etanol ( $p=0,298$ ).

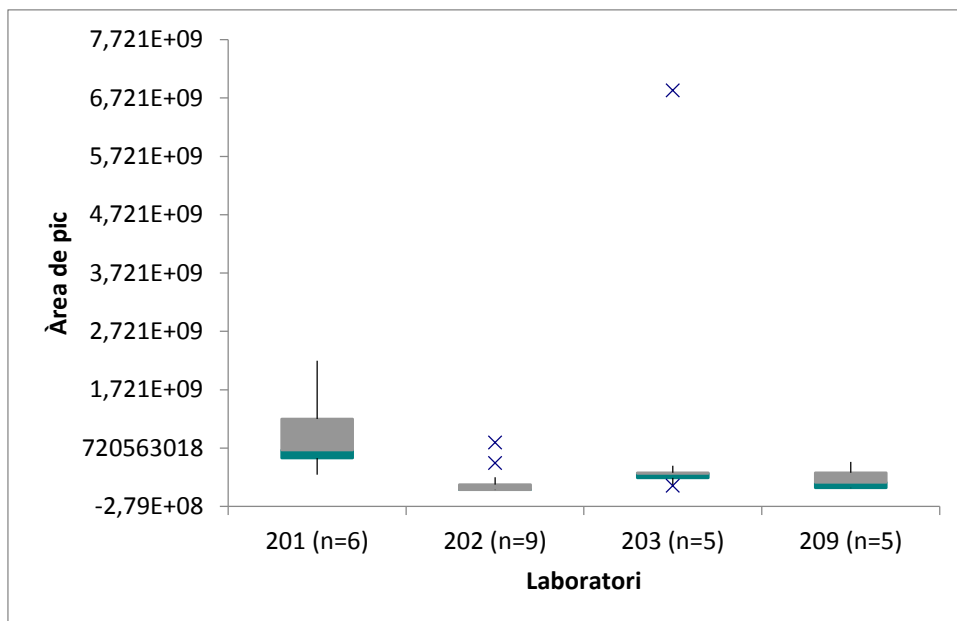


Figura 17. Diagrama de caixes per a l'èter dietílic ( $p=0,271$ ).

L'únic compost que no presenta els seus nivells de contaminació més elevats en el laboratori 201 és el pentà (Figura 18). Per aquest compost, el laboratori que ha presentat els nivells de contaminació més elevats és el 209, sense que s'hagin observat diferències en els nivells de contaminació entre els altres tres laboratoris.

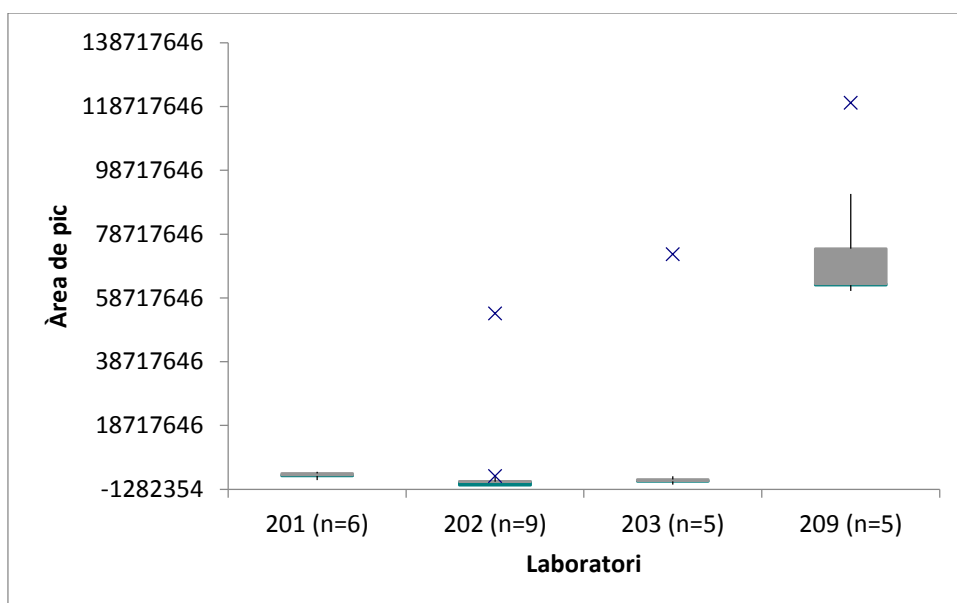


Figura 18. Diagrama de caixes per al pentà ( $p<0,001$ ).

## Estudi del volatoma humà com a biomarcador de l'exposició a contaminants volàtils

Una vegada avaluats els nivells de contaminació en els diferents laboratoris del Departament de Química de la Universitat de Girona es procedeix a estudiar la presència de contaminants a l'alè

expirat d'investigadors que estan en contacte amb aquests ambients per avaluar la possibilitat d'utilitzar l'anàlisi d'alè (volatoma) com a mesura de l'exposició en aquests contaminants.

Com ja s'ha indicat, el laboratori que presenta uns nivells clarament superiors de contaminació és el 201. Per això, inicialment es va portar a terme un estudi qualitatiu per realitzar el seguiment dels nivells de contaminants a l'aire expirat d'investigadors que porten a terme la seva recerca en aquest espai i en un altre que presenta nivells de contaminació inferiors. No obstant, cal tenir en compte que en el seguiment de les mostres d'alè, els investigadors no van estar durant tot el temps de l'estudi dins del laboratori, sinó que van romandre durant llargs períodes de temps fora del mateix. Així, els patrons observats no presenten cap tendència significativa ni han coincidit amb els patrons obtinguts a la distribució de la contaminació al llarg d'una jornada.

### Comparació estadística dels nivells de contaminació a l'alè

Per portar a terme aquest estudi, s'han recollit les dades de les mostres d'alè de totes les persones que realitzen la seva recerca en un laboratori concret i s'han comparat les mitjanes amb les dels altres laboratoris i les mostres control. Els resultats obtinguts per al test ANOVA indiquen que els compostos per als quals hi ha una diferència significativa entre les mitjanes detectats en els diferents laboratoris són l'acetona ( $p=0,026$ ), l'hexà ( $p=0,001$ ), l'isòmer C<sub>6</sub>H<sub>14</sub> ( $p<0,001$ ), l'isòmer C<sub>6</sub>H<sub>12</sub> ( $p=0,002$ ), l'acetat d'etil ( $p=0,045$ ), el cloroform ( $p=0,011$ ), l'heptà ( $p=0,005$ ), i el toluè ( $p=0,038$ ). Per a la resta de compostos no s'han trobat diferències significatives entre les mitjanes de les àrees de les mostres d'alè obtingudes de les persones ubicades als diferents laboratoris o dels controls, i per tant, l'espai on es prengui la mostra no té importància. La Figura 19 mostra l'exemple dels resultats obtinguts per al clorur de metilè com a exemple de compost que no ha presentat diferències significatives entre els diferents espais.

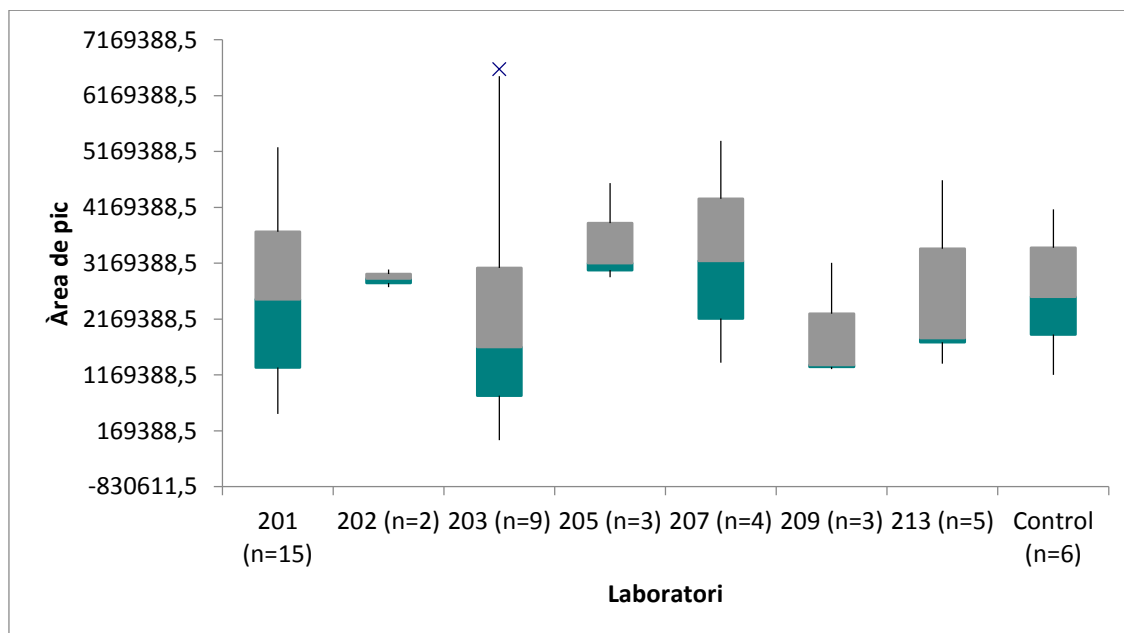


Figura 19. Diagrama de caixes per al clorur de metilè ( $p=0,827$ ).

Coincidint amb els valors de contaminació obtinguts als ambients de treball, els resultats de les mostres d'alè dels investigadors ubicats al laboratori 201 són els que presenten, en global, uns majors nivells de contaminació al seu alè exhalat. En el cas de l'hexà (Figura 20) i el toluè (Figura 21) els nivells de contaminació detectats a les mostres d'alè només són significativament superiors a les mostres obtingudes al laboratori 201.

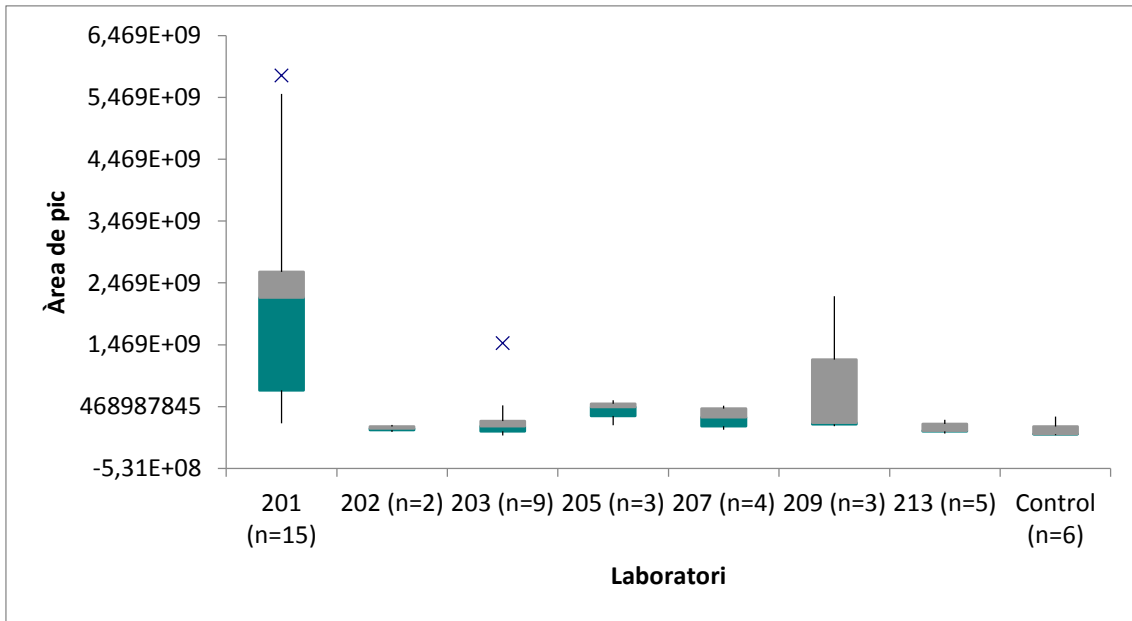


Figura 20. Diagrama de caixes per a l'hexà ( $p=0,001$ ).

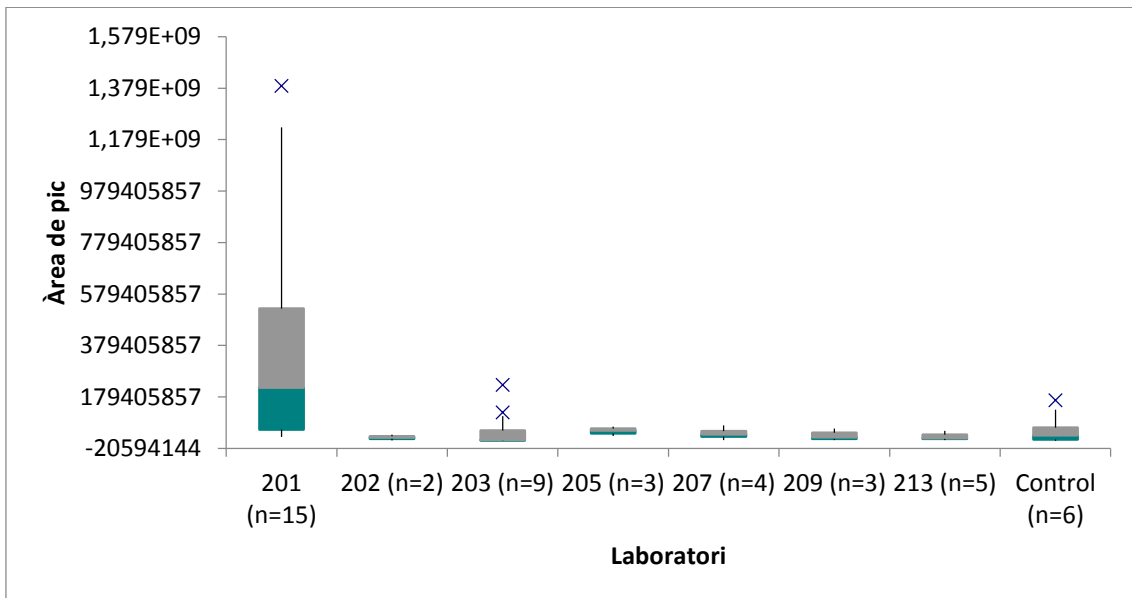


Figura 21. Diagrama de caixes per al toluè ( $p=0,038$ ).

En el cas de la acetona (Figura 22) es formen tres agrupacions. El personal amb més nivell de contaminació és el que es troba al laboratori 201. La majoria de la resta de laboratoris (203,205, 207, 209 i 213) no mostren diferències entre ells, tot i que en el laboratori 209 i ha un dispersió molt més gran en les dades. Els investigadors d'aquests laboratoris, tot i presentar nivells al seu alè inferiors als dels operaris del laboratori 201, continuen mostrant uns nivells d'exposició a la acetona superior que el grup control i els operaris del laboratori 202, que no es diferencien entre ells.



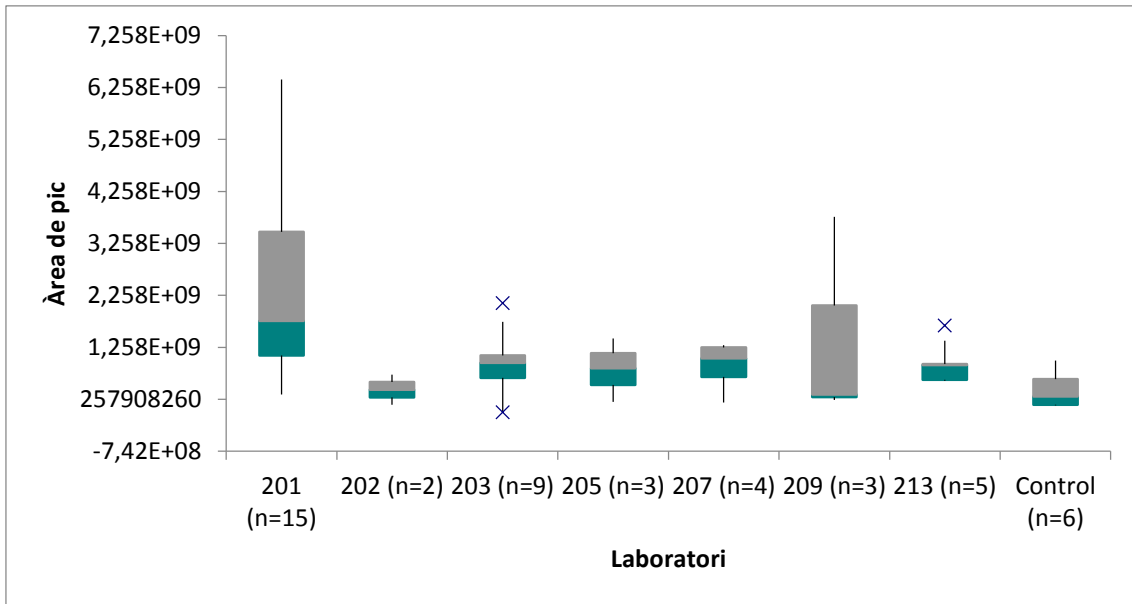


Figura 22. Diagrama de caixes per a la acetona ( $p=0,026$ ).

Els isòmers C6H14 (Figura 23) i C6H12 (Figura 24) també presenta uns nivells d'exposició més elevats en els investigadors ubicats al laboratori 201. Per al C6H12, els operaris del laboratori 209 també presenten nivells d'exposició superiors al grup control. Mentre que per al C6H14, les persones ubicades als laboratoris 209 mostren diferències amb els laboratoris 202, 207, 213 i el grup control.

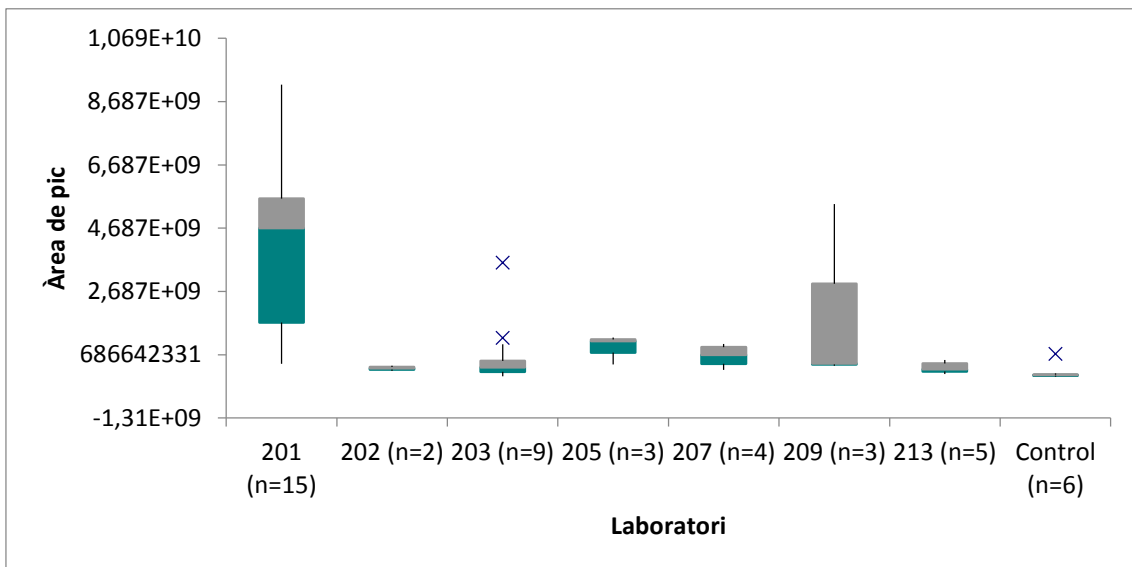


Figura 23. Diagrama de caixes per a l'isòmer (C6H14) ( $p<0,001$ ).

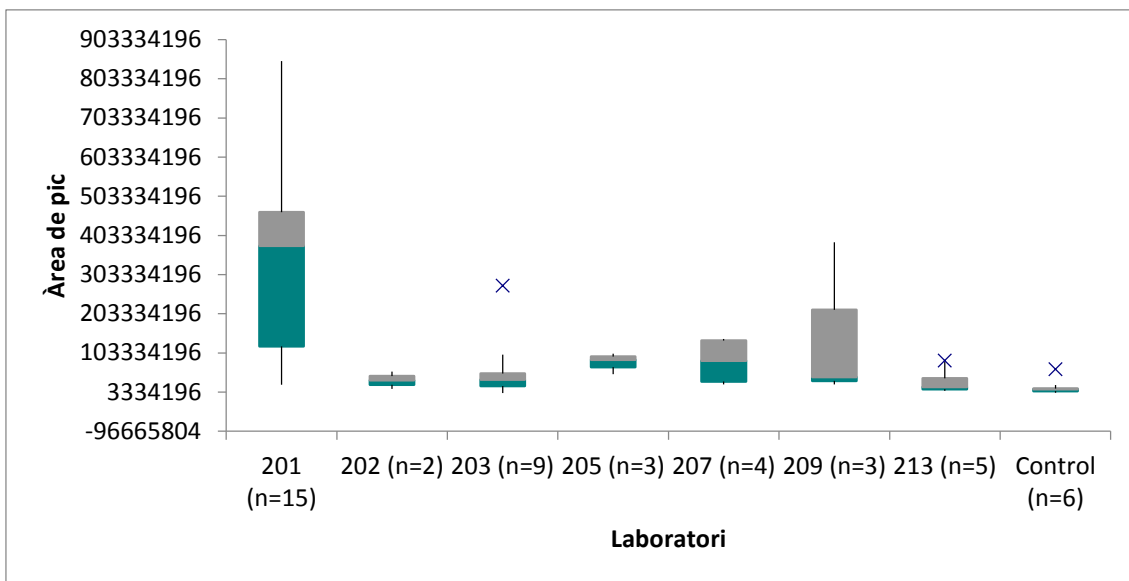


Figura 24. Diagrama de caixes per a l'isòmer (C6H12) ( $p=0,002$ ).

El cas de l'heptà (Figura 25) és més complex i es detecta la formació de diferents grups. S'observa un grup format pels laboratoris 201 i 209 que presenten diferències significatives amb el grup control i amb la resta de laboratoris, però no entre ells. També s'observen diferències entre els nivells detectats al personal del laboratori 205 i el dels laboratoris 202, 203, 213 i controls. Per una altra banda, el personal del laboratori 207 dona diferències significatives amb el dels laboratoris, 202, 203, 213 i controls.

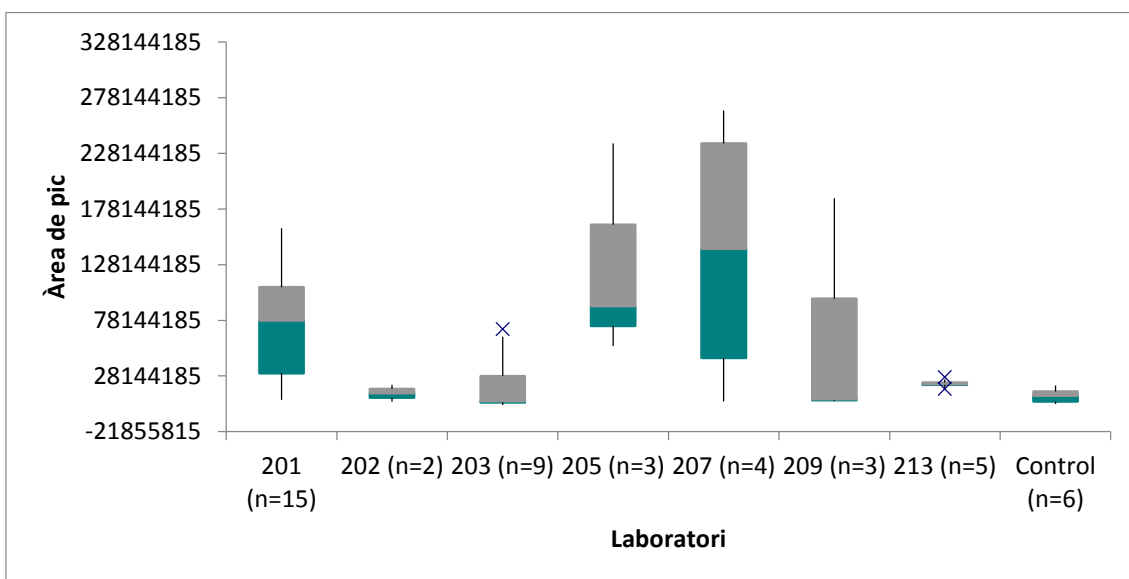


Figura 25. Diagrama de caixes per a l'heptà ( $p=0,005$ ).

En el cas de l'acetat d'etil (Figura 26), no s'observen diferències entre els nivells detectats als investigadors dels laboratoris 201 i 209, però els seus nivells son superiors als de la resta de voluntaris.

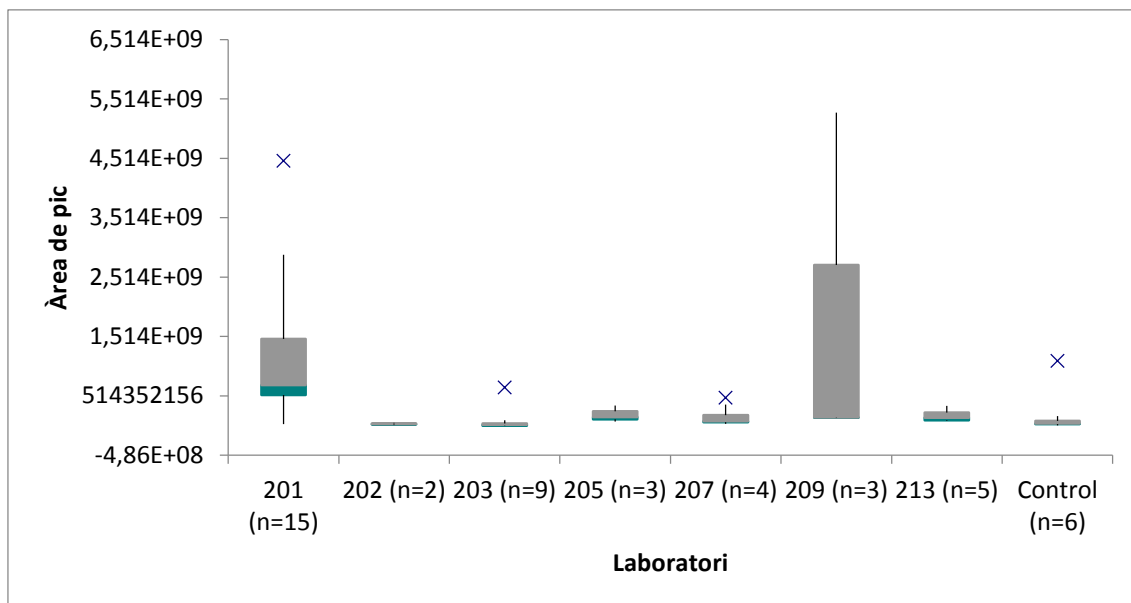


Figura 26. Diagrama de caixes per a l'acetat d'etil ( $p=0,045$ ).

El cloroform (Figura 27) dona valors més elevats de contaminació només en els investigadors del laboratori 205.

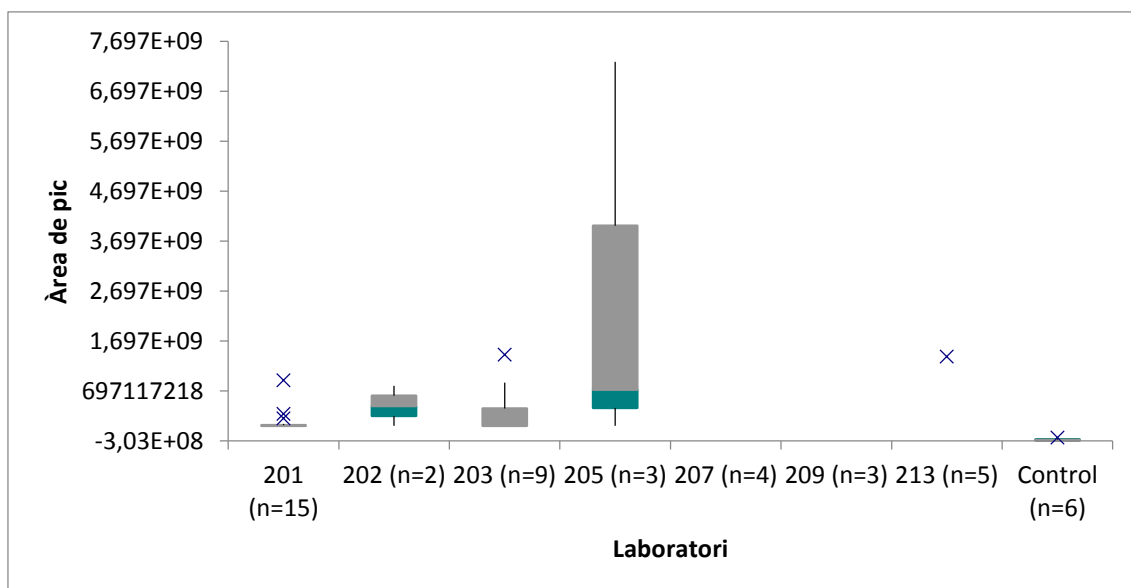


Figura 27. Diagrama de caixes per al cloroform ( $p=0,011$ ).

## Discussió dels resultats

### Comportament i distribució dels contaminants presents a l'aire dels laboratoris

A partir dels resultats obtinguts a l'estudi qualitatiu de la contaminació de l'aire s'extreu que la contaminació per VOCs al laboratori de síntesis més contaminat (201) es concentra majoritàriament en el període del matí. La majoria dels compostos analitzats són utilitzats en

grans quantitats des de l'inici de l'activitat en aquest laboratori fins al final d'aquest període, durant el qual es porta a terme la majoria de les reaccions de síntesi. Durant el període de tardes s'observa un increment considerable de la contaminació per acetat d'etil conjuntament amb una disminució de la contaminació per altres dissolvents, fet que coincideix amb que en aquest període bàsicament es realitzen processos de columna per purificar els productes sintetitzats durant el matí i bàsicament el dissolvent emprat per aquesta activitat és l'acetat d'etil.

El fet que apareguin contaminants volàtils a l'aire del laboratori 202, on no s'utilitza cap dissolvent, indica que l'extracció a l'interior de cada laboratori és ineficient. S'observa un increment de la contaminació per VOCs en aquest espai, que només pot ser deguda a la difusió dels contaminants generats a la resta de laboratoris. Aquests resultats coincideixen amb els de l'estudi dut a terme amb anterioritat pel grup de Química de la Facultat de Ciències que detectava també aquesta ineficiència. [13]

La comparació estadística dels nivells de contaminació a l'aire dels laboratoris ha mostrat que per a 6 dels compostos analitzats els nivells de contaminació són equivalents entre tots els laboratoris avaluats. Per altre banda, per a 9 dels altres 10 compostos s'obté una contaminació significativament superior en el laboratori 201. Per a 3 compostos, els laboratoris 203 i 209 també presenten nivells de contaminació més elevats que la resta.

El cas particular de l'hexà i els seus dos isòmers, han mostrat una contaminació molt superior en el laboratori 201, cosa que s'esperava degut a que en aquest laboratori el dissolvent més emprat és hexà amb presència important d'isòmers.

## Estudi del volatoma humà com a biomarcador de l'exposició a contaminants volàtils

Per a 7 dels 10 compostos pels quals s'ha trobat diferències estadístiques a l'anàlisi de l'aire dels laboratoris se n'ha trobat també diferències a l'anàlisi d'alè. Aquest fet confirma que el volatoma humà és un bon i útil biomarcador de l'exposició a contaminants volàtils en aquests ambients.

Els resultats mostren que per a un total de 8 compostos s'han trobat diferències significatives, i que en 6 d'aquests la contaminació detectada a l'alè dels investigadors del laboratori 201 és clarament superior a la de la resta dels usuaris d'altres laboratoris. Aquests resultats concorden amb els obtinguts a l'anàlisi de les mostres d'aire.

## Conclusions

The results obtained in the present study clearly confirms that the air extraction systems used in the laboratories of the Chemistry Department of the UdG are insufficient for preventing either the diffusion and the accumulation of pollutants in their environment. It is recommendable to take some actions to minimize this impact because this accumulation is also noticeable in the breath of the laboratory users.

In the case of the most polluted laboratory, room number 201, the fact that doors are always open and the large volume of solvent reservoirs in the hall area closed to the lab is probably the main problem. The laboratory door should be closed and the stocking up of solvents in the hall should be limited. The significant pollution levels found in the opposite laboratory, room number 202, where solvents are not used, confirms the significant diffusion of contaminants with the current work procedures used.

The results obtained confirm that breath can be used as a biomarker for the exposure to volatile pollutants in chemistry laboratories.

From an ethical and sustainable point of view, it should be recommended to the laboratories that use large amounts of solvents to try to optimize their manipulation, as much for preventing the generation of high amounts of wastes, as for minimize the exposure to volatile pollutant compounds.

## Referències

- [1] C. Uglietta, P. Gabrielli, C. A. Cooke, P. Vallelonga i L. G. Thompson, «Widespread pollution of the South American atmosphere predates the industrial revolution by 240 y,» *PNAS*, vol. 112, núm. 8, p. 2349–2354, 2015.
- [2] EPA, «EPA webpage,» [En línia]. Actiu: <https://www.epa.gov/indoor-air-quality-iaq/healthy-buildings-healthy-people-vision-21st-century>. [Últim accés: 11 Juliol 2016].
- [3] World Health Organization, «7 million premature deaths annually linked to air pollution,» 25 Març 2014. [En línia]. Actiu: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/air-pollution/en/>. [Últim accés: 9 Juliol 2016].
- [4] D. W. Dockery i e. al, «An association between air pollution and mortality in six U.S. cities,» *The New England Journal of medicine*, vol. 329, núm. 24, pp. 1753-1759, 1993.
- [5] Committee of inquiry into Emission Measurements in the Automotive Sector, «Car emissions: taking tests out of the lab and onto the road,» 1 Març 2016. [En línia]. Actiu: <http://www.europarl.europa.eu/news/en/news-room/20160222STO15305/Car-emissions-taking-tests-out-of-the-lab-and-onto-the-road>. [Últim accés: 9 Juliol 2016].
- [6] B. Institute, «World's Worst Polluted Places Report 2009,» 2009. [En línia]. Actiu: <http://www.worstpolluted.org/files/FileUpload/files/2009-report/Blacksmith-Institute-Green-Cross-Switzerland-WWPP-Report-2009.pdf>. [Últim accés: 9 Juliol 2016].
- [7] N. E. Klepeis, W. C. Nelson, W. R. Ott, J. P. Robinson, A. M. Tsang, P. Switzer, J. V. Behar, S. C. Hern i W. H. Eengelmann, «The National Human Activity Pattern Survey (NHAPS): a resource for assessing exposure to environmental pollutants,» *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, vol. 11, pp. 231-252, 2001.
- [8] Environmental Protection Agency, «Air and radiation: Basic information,» 23 Febrer 2016. [En línia]. Actiu: <https://www3.epa.gov/air/basic.html>. [Últim accés: 12 Juliol 2016].

- [9] A. Valavanidis i M. Vatista, «Indoor Air Quality Measurements in the Chemistry Department Building of the University of Athens,» *Indoor and Built Environment*, vol. 15, núm. 6, pp. 595-605, 2006.
- [10] T. Ugranli, M. Toprak, G. Gursoy, A. H. Cimrin i S. C. Sofuoglu, «Indoor environmental quality in chemistry and chemical engineering laboratories at Izmir Institute of Technology,» *Atmospheric Pollution Research*, vol. 6, núm. 1, pp. 147-153, 2015.
- [11] M. Topping, «Occupational exposure limits for chemicals,» *Occupational and Environmental Medicine*, vol. 58, pp. 138-144, 2001.
- [12] Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT), «Límites de Exposición Profesional para Agentes Químicos en España 2015,» 2015. [En línia]. Actiu: [http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/LEP%20\\_VALORES%20LIMITE/Valores%20limite/Limites2015/Limites%20de%20exposicion%202015.pdf](http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/LEP%20_VALORES%20LIMITE/Valores%20limite/Limites2015/Limites%20de%20exposicion%202015.pdf). [Últim accés: 11 Juliol 2016].
- [13] M. Alonso, M. Castellanos, J. Martín i J. M. Sanchez, «Capillary thermal desorption unit for near real-time analysis of VOCs at sub-trace levels. Application to the analysis of environmental air contamination and breath samples,» *Journal of Chromatography B*, vol. 877, núm. 14-15, p. 1472–1478, 2009.
- [14] EPA Victoria, «A guide to the sampling an analysis of air emissions and air quality,» 2002. [En línia]. Actiu: <http://www.epa.vic.gov.au/~media/Publications/440%201.pdf>. [Últim accés: 8 Juliol 2016].
- [15] K. Andersson, «TVOC and Health in Non-industrial Indoor Environments: report from a Nordic scientific consensus meeting at Langholmen in Stockholm,» *Indoor Air*, vol. 7, pp. 78-91, 1997.
- [16] P. Wolkoff, C. K. Wilkins, P. A. Clausen i G. D. Nielsen, «Organic compounds in office environments – sensory irritation, odor, measurements and the role of reactive chemistry,» *Indoor Air*, vol. 16, núm. 1, pp. 7-19, 2006.
- [17] World Health Organization International Agency for Research on Cancer, «IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 88 formaldehyde, 2-butoxyethanol, 1-tert-butoxypropan-2-ol. Summary of data reported and evaluation,» 2006. [En línia]. Actiu: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol88/mono88.pdf>. [Últim accés: 12 Juliol 2016].
- [18] World Health Organization International Agency for Research on Cancer, «IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 100F Benzene,» [En línia]. Actiu: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F-24.pdf>. [Últim accés: 12 Juliol 2016].
- [19] L. C. P., B. N., G. P., D. S., G. C. i L. B. B., «Indoor environment and children's health: recent developments in chemical, biological, physical and social aspects.,» *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, vol. 215, pp. 1-18, 2011.

- [20] A. S. Modak, «Single time point diagnostic breath tests:», *Journal of breath research*, vol. 4, núm. 1, pp. 1-6, 2009.
- [21] L. Puling, A. B. Robinson, R. Teranishi i P. Cary, «Quantitative Analysis of Urine Vapor and Breath by Gas-Liquid Partition Chromatography», *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 60, núm. 10, p. 2374–2376, 1971.
- [22] W. HK, «Breath analysis. Physiological basis and sampling techniques», *Scand. J. Work Environ. Healt*, vol. 12, p. 174, 1986.
- [23] K. T. Flower i P. Hugh-Jones, «Mass spectrometry applied to clinical practice and research», *British Medical Journal*, pp. 1205-1211, 1957.
- [24] M. Alonso i J. M. Sanchez, «Analytical challenges in breath analysis and its application to exposure monitoring», *Trends in Analytical Chemistry*, vol. 44, pp. 78-89, 2013.
- [25] J. Beauchamp, J. Herbig i R. Gutman, «On the use of Tedlar bags for breath-gas sampling and analysis», *Journal of breath research*, vol. 2, núm. 4, pp. 1-19, 2008.
- [26] M. Alonso, A. Godayol, A. E i S. J.M., «Assessment of environmental tobacco smoke contamination in public premises: significance of 2,5-dimethylfuran as an effective marker.», *Environ Sci Technol.*, vol. 44(21), pp. 8289-94, 2010.
- [27] J. M. Sanchez, «Effects of packing density, flow and humidity on the performance of needle trap devices», *Journal of Chromatography A*, vol. 1369, pp. 18-25, 2014.
- [28] R. Herold i M. Becker, «<sup>13</sup>C-Urea breath test threshold calculation and evaluation for the detection of *Helicobacter pylori* infection in children», *BMC Gastroenterol*, vol. 2, núm. 12, 2002.